

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

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

**Materialwissenschaftliche Untersuchungen zu alkalidotierten
Calciumphosphatzementen mit Zusätzen von Siliziumoxid und Magnesiumoxid**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Laura Maïke Straub

aus Fürth

Würzburg, Mai 2014



In Liebe und Dankbarkeit meiner Familie gewidmet.

Referent: Prof. Dr. U. Gbureck

Koreferent: Prof. Dr. Dr. A. C. Kübler

Dekan: Prof. Dr. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 24.11.2014

Die Promovendin ist Zahnärztin

Inhalt

| | |
|--|----|
| 1 Einleitung und Problemstellung | 1 |
| 2 Kenntnisstand | 4 |
| 2.1 Calciumphosphate (CP)..... | 4 |
| 2.1.1 Monocalciumphosphat-Anhydrat (MCPA) | 5 |
| 2.1.2 Dicalciumphosphat-Dihydrat (Bruschit) | 5 |
| 2.1.3 Dicalciumphosphat-Anhydrat (Monetit) | 6 |
| 2.1.4 Tricalciumphosphate (TCP)..... | 7 |
| 2.1.5 Hydroxylapatit (HA) | 8 |
| 2.2 Calciumphosphatzemente (CPC)..... | 9 |
| 2.2.1 Apatitbildende Calciumphosphate..... | 10 |
| 2.2.2 Bruschitbildende Zemente | 11 |
| 2.2.3 Eigenschaften der Calciumphosphatzemente | 13 |
| 2.3 Entwicklung neuer Calciumphosphatzemente..... | 15 |
| 2.3.1 Alkalidotierte Calciumphosphate | 15 |
| 2.3.2 Calciumphosphate mit Zusatz von Magnesium..... | 16 |
| 2.3.3 Calciumphosphate mit Zusatz von Silizium..... | 17 |
| 3 Material und Methode | 19 |
| 3.1 Herstellung der Zementedukte..... | 19 |
| 3.2 Partikelgröße..... | 21 |
| 3.3 Mechanische Druckfestigkeit | 21 |
| 3.3.1 Herstellung der Probenkörper..... | 21 |
| 3.3.2 Durchführung der Messung | 22 |
| 3.4 Abbindezeit nach Gilmore..... | 23 |
| 3.5 Bestimmung des pH-Werts..... | 24 |
| 3.6 Rasterelektronenmikroskop (REM)..... | 24 |

| | |
|---|----|
| 3.7 Phasenanalyse durch Röntgendiffraktometrie (XRD)..... | 25 |
| 4 Ergebnisse..... | 27 |
| 4.1 Partikelgrößenanalyse der Zementpulver | 27 |
| 4.2 Initiale Abbindezeit der Calciumphosphatzemente..... | 29 |
| 4.3 pH-Wert- Verlauf | 31 |
| 4.5 Druckfestigkeit der Zemente | 32 |
| 4.6 Mikrostruktur der Zemente..... | 35 |
| 4.7 Phasenzusammensetzung der Zemente | 39 |
| 5 Diskussion | 46 |
| 5.1 Einfluss der Partikelgröße und Mahldauer | 46 |
| 5.2 Einfluss der Additive | 49 |
| 5.3 Einfluss der Sintertemperatur | 53 |
| 5.4 Einfluss der flüssigen Phase | 56 |
| 5.5 Einfluss der Herstellung und Lagerung | 59 |
| 6 Zusammenfassung | 62 |
| 7 Literaturverzeichnis | 63 |
| 8 Anhang | 72 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------------|--|
| α -TCP | α -Tricalciumphosphat |
| β -TCP | β -Tricalciumphosphat |
| CP | Calciumphosphat |
| CS | Druckfestigkeit |
| CPC | Calciumphosphatzement |
| DCPA | Monetit, Calciumhydrogenphosphat Anhydrid |
| DCPD | Bruschit, Calciumhydrogenphosphat Dihydrat |
| HA | Hydroxylapatit |
| HAp | gefälltes Hydroxylapatit |
| LP | Löslichkeitsprodukt |
| MCPA | Monocalciumphosphat Anhydrid |
| MCPM | Monocalciumphosphat Monohydrat |
| OCP | Octacalciumphosphat |
| PLR | Powder-to-Liquid-Ratio |
| REM | Rasterelektronenmikroskop |
| SBF | Simulated Body Fluid |
| ST | Setting time |
| TCP | Tricalciumphosphat |
| TTCP | Tetracalciumphosphat |
| XRD | Röntgendiffraktometrie |

1 Einleitung und Problemstellung

Knochenersatzmaterialien haben in den letzten Jahren einen hohen Stellenwert in der knöchernen Defektbehandlung eingenommen und sind folglich auch in der zahnärztlichen Chirurgie, Implantologie und Parodontologie nicht mehr wegzudenken. Den Grundstein legten Ollier und Barth Ende des 19. Jahrhunderts mit ersten Tierstudien in Verbindung mit verschiedenen Knochenersatzmaterialien. Aus dieser Forschungs-epoche leitet sich auch die heutige Kategorisierung in autogen, allogenen und xenogen ab^[1, 2]. Noch 100 Jahre später erweist sich die körpereigene (autogene) Knochen-plantation auf Grund ihrer osteogenetischen, -induktiven und -konduktiven Eigenschaften als Goldstandard^[3].

Auf Grund der Entnahmemorbidität und des begrenzten Knochenreservoirs besteht dennoch eine große Nachfrage nach einer attraktiven Alternative. Je nach klinischer Anwendung und abhängig von der Indikation, ist das Anforderungsprofil der Materialien unterschiedlich. Idealerweise sollten die Substanzen biokompatibel, osteo-konduktiv, osteoinduktiv und osteopromotiv sein. Das Hauptziel ist dabei eine Defekt-heilung, bei der das körperfremde Material langsam durch körpereigenen Knochen er-setzt wird. Des Weiteren ist eine ausreichende Porosität, Resorbierbarkeit und Belas-tungsstabilität wichtig. Besonders für die klinische Anwendung ist die Sterilisierbarkeit, Formbarkeit und eine entsprechende Lagermöglichkeit der Produkte entscheidend^[3]. Dies führte zur Entwicklung einer Reihe von synthetischer und biologischer Substan-zen. Heute gibt es ein breites Angebot von mehr als 100 Knochenersatzmaterialien von verschiedenen Herstellern auf dem Markt. Das Spektrum reicht von den hinreichend bekannten Hydroxylapatitkeramiken über Kunststoffe und Metalle bis zu etlichen Kom-binationsprodukten. Entsprechend ihrer Herkunft, werden diese in drei Hauptgruppen unterteilt: biologische (autogene, xenogene, allogene) Knochenersatzmaterialien, synthetische (alloplastische) Knochenersatzmaterialien und Komposite^[4].

Besonders die synthetischen Knochenersatzmaterialien, die nicht auf limitierte natürli-che Ressourcen angewiesen sind, stehen im Fokus der Forschung und Entwicklung. Diesbezüglich wurden über die letzten 90 Jahre Calciumphosphatverbindungen intensiv erforscht. Die ersten *in vivo*-Versuche wurden schon 1920 von Albee und Morrison mit

Tricalciumphosphaten (TCP) durchgeführt^[5]. In den letzten 30 Jahren verstärkte sich das Interesse zunehmend. Calciumphosphate sind atoxisch, nicht kanzerogen, nicht teratogen, nicht immunogen und besitzen neben ihrer guten Biokompatibilität eine enge chemische und kristallografische Verwandtschaft zum biologischen Knochen^[6]. Die Darreichungsformen gehen von Pulvern und Granulaten über gesinterte Blöcke und Zemente.

Die größte klinische Erfahrung liegt besonders für die Calciumphosphat-Keramiken vor, deren Hauptvertreter TCP-Keramiken ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) und Hydroxylapatit-Keramiken ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) sind. Nachteilig bei dieser ersten Generation der Calciumphosphate ist, dass sie unzureichend resorbierbar sind und nur osteokonduktiv wirken können. Besonders der Abbau der Hydroxylapatit-Keramiken erfolgt fast ausschließlich über den direkten zellulären Angriff und gilt als nicht resorbierbar^[7, 8]. Als Granulat oder Pulver besitzen Keramiken eine zu geringe mechanische Stabilität, während als fester Sinterkörper die freie Formbarkeit und damit die Möglichkeit zum Einbringen in den Defekt verloren geht^[9].

Calciumphosphatzemente (CPC) bilden die zweite Generation der Knochenersatzmaterialien auf Calciumphosphatbasis. Sie besitzen neben der bekannten Gewebeverträglichkeit entscheidende Vorteile, wie freie Formbarkeit, verbesserte mechanische Festigkeit und *in situ*-Aushärtung. Die Zementformulierung basiert auf einer Abbinde-reaktion des Calciumphosphatpulvers mit einer flüssigen Konstanten im definierten Mischungsverhältnis. 1950 wurden erste Versuche mit CPC von Kingery durchgeführt, wobei sich diese noch auf die zahnmedizinische und orthopädische Verwendung der Materialien begrenzten^[10]. Erst 1986 wurde die Herstellung von *in situ*-abbindenden CPC ohne Hitzeentwicklung und ohne Volumenverlust durch Brown und Chow möglich^[11, 12]. Trotz der vielen verschiedenen Möglichkeiten der Zusammensetzung der Edukte, binden CPC nur zu zwei möglichen Endprodukten, Apatit oder Buschit, ab. Bei einem neutralen oder basischen pH-Wert wird Hydroxylapatit oder gefälltes Hydroxylapatit gebildet, während bei einem sauren pH-Wert $< 4,2$ Buschit entsteht^[13]. In den letzten Jahrzehnten waren hauptsächlich die apatitabbindenden Zemente von wissenschaftlichem Interesse, da Hydroxylapatit durch das biologische Vorkommen im menschlichen Stützgewebe als besonders körperähnlich gilt. Allerdings weisen auch

bruschnitbildende Zemente Vorteile, wie zum Beispiel die höhere Resorbierbarkeit, auf^[14].

Ein Zement mit einem idealen Verhältnis an Resorbierbarkeit und Degradation ist bis dato noch nicht gefunden. Das Löslichkeits- und Resorptionsverhalten sichert den Ersatz mit körpereigenem Knochen innerhalb eines bestimmten Zeitraums. Diese Lösungsvorgänge des Knochenersatzmaterials sind entweder zellvermittelt biologisch oder chemisch-physikalisch. Sie müssen mit gleicher Geschwindigkeit zum Aufbau des Knochens erfolgen, um eine Ausbildung von bindegewebigen, also biomechanisch geringwertigen Strukturen, zu verhindern^[3]. Der Wunsch nach schnell resorbierbaren Knochenersatzmaterialien führte zur Entwicklung neuer alkalidotierter Calciumphosphate mit der Hauptkristallphase $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ ^[15-17]. Driessens *et al.* konnten in ihren Versuchen zeigen, dass mit Zusatz von Natrium und Kalium ein besseres Ca/P-Verhältnis und somit eine höhere Löslichkeit der Zementprodukte herzustellen war^[18, 19]. Auch in tierexperimentellen Untersuchungen wurde die hervorragende Biodegradation der neuen Knochenersatzmaterialien belegt^[15, 20]. Während im Bereich der alkalidotierten Keramiken einheitliche Ergebnisse vorliegen, sind dessen Zemente noch von Forschungsbedarf behaftet. Demnach sind in der Literatur widersprüchliche Ergebnisse bezüglich der Abbindezeit, mechanischen Druckfestigkeit und Phasenzusammensetzung der Zemente zu finden^[18, 21-25]. Das Abbindeverhalten und die daraus folgenden Produkte sind schwer zu erfassen und von vielen Faktoren, wie der Sintertemperatur, Additiven, wässrigen Komponente und Lagerung, abhängig.

Gegenstand der vorliegenden Arbeit war es, die Materialeigenschaften der alkalidotierten CPC hinsichtlich ihres Aushärteverhaltens mit unterschiedlichen Herstellungs- und Versuchsparametern systematisch zu analysieren. Hierzu wurde eine Verbindung aus Calciumhydrogenphosphat, Kaliumcarbonat und Natriumcarbonat im Verhältnis 4:1:1 verwendet und mit weiteren Additiven, Siliziumdioxid bzw. Magnesiumoxid, versetzt. Die Pulver wurden entweder bei 1050°C gesintert oder bei >1500°C geschmolzen. Die Abbindereaktion erfolgte nach 24-stündiger Mahlung mit Wasser, $\text{Na}_2\text{H}(\text{PO})_4$, 0,1 M Citronensäure oder in Verbindung mit MCPA und 0,5 M Citronensäure.

2 Kenntnisstand

2.1 Calciumphosphate (CP)

Calciumphosphate entstehen aus den Elementen Calcium, Phosphor und Sauerstoff und treten in zahlreichen unterschiedlichen chemischen Verbindungen auf. Die anorganische Komponente der Hartgewebe im menschlichen Körper, wie Knochen, Zähne und Sehnen, beruht auf dieser Stoffklasse und ist für deren Härte, Stabilität und Funktion verantwortlich^[26]. Hierbei handelt es sich hauptsächlich um niedrig kristalline nicht-stöchiometrische Apatitphasen mit Anteilen von Natrium, Magnesium und Carbonat.

Die wichtigsten CP-Verbindungen samt Abkürzung, Ca/P-Verhältnis und Wasserlöslichkeit sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die Angabe des Ca/P-Verhältnisses korreliert mit der Wasserlöslichkeit der CP: Je kleiner das Verhältnis, desto saurer und damit besser löslich sind sie^[27]. Die Löslichkeit wird meistens anhand des Löslichkeitsprodukts (mol/l) angegeben. Diese kann eine Prognose der *in vivo* Degradation der Knochenersatzmaterialien sein und spielt daher eine wichtige Rolle in deren Entwicklung^[28]. Jedoch ist ein Vergleich der Löslichkeitsprodukte (LP) schwierig, da die verschiedenen CP in unterschiedlichen Einheiten bezeichnet werden. Die Bezeichnung variiert von mol²/l² (bei Monetit und Bruschit) bis zu mol¹⁴/l¹⁴ (bei Octacalciumphosphat). Einen genauen Vergleich ermöglicht die Umrechnung zur absoluten Löslichkeit in mg/l^[29].

Die in Tabelle 1 aufgeführten CP leiten sich von der Orthophosphorsäure (H₃PO₄), einer dreibasigen mittelstarken Säure ab. Je nach pH-Wert werden primäre (H₂PO₄⁻), sekundäre (HPO₄²⁻) und tertiäre (PO₄³⁻) Ionen gebildet und H⁺-Protonen dissoziiert. Da alle diese Anionen eine Verbindung mit Ca²⁺ eingehen können, entsteht eine Vielzahl von Calciumorthophosphaten.

Synthetisch können CP auf zwei Arten hergestellt werden: Bei Raumtemperatur (low-temperature CP) durch Ausfällen aus einer wässrigen Lösung und durch thermische Behandlung (high-temperature CP). Alle Abbindeprodukte der CPC gehören zur ersten Kategorie, während die meisten anderen Calciumphosphatprodukte Sinterungsprodukte sind^[30].

Tabelle 1: Eigenschaften der biologisch relevanten Calciumorthophosphate^[29, 31].

| Verbindung | Summenformel | LP bei 37°C [-log(K_{sp})] * | Absolute Löslichkeit [mg/l] | Ca/P-Verhältnis |
|--|--|----------------------------------|-----------------------------|-----------------|
| Monocalciumphosphat-anhydrid (MCPA) | $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ | Keine Daten | Keine Daten | 0,50 |
| Dicalciumphosphatdihydrat (Bruskit) | $\text{CaHPO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$ | 6,63 | 85,20 | 1,00 |
| Dicalciumphosphatanhydrid (Monetit) | CaHPO_4 | 7,02 | 41,07 | 1,00 |
| Octacalciumphosphat (OCP) | $\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6$ | 95,90 | 0,47 | 1,33 |
| α -Tricalciumphosphat(α -TCP) | $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ | 25,50 | 2,46 | 1,50 |
| β -Tricalciumphosphat (β -TCP) | $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ | 29,50 | 0,39 | 1,50 |
| Hydroxylapatit (HA) | $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ | 117,20 | 0,20 | 1,67 |
| Tetracalciumphosphat (TTCP) | $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$ | 37-42 | 1,66 | 2,00 |

*Die Löslichkeit ist angegeben als Logarithmus des Ionenprodukts für die angegebene Formel (ohne Hydratwasser) mit Konzentration in mol/l^[27].

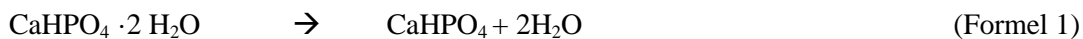
2.1.1 Monocalciumphosphat-Anhydrat (MCPA)

MCPA, mit der Summenformel $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$, ist die wasserfreie Form von Monocalciumphosphat-monohydrat (MCPM), welches man aus stark sauren Lösungen fällen kann. Oberhalb 100 °C kristallisiert MCPM unter Wasserabgabe zum Produkt MCPA. Dieses CP kommt biologisch nicht vor, ist außerdem stark sauer, hygroskopisch und fast bei allen pH-Werten löslich^[27]. Auf Grund dieser fehlenden Biokompatibilität kann MCPA nicht als alleiniger Knochensubstituent verwendet werden. Bei der Herstellung von bruschitbildenden CPC, wie α -TCP und β -TCP, verwendet man MCPA oder MCPM als Komponente der basischen CP^[32, 33].

2.1.2 Dicalciumphosphat-Dihydrat (Bruskit)

Das Mineral Bruskit ($\text{CaHPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$) kristallisiert als Dihydrat des Calciumhydrogenphosphats aus wässriger Lösung, beispielsweise durch Hydrolyse von Monetit (Dicalciumphosphat-Anhydrat). In der Literatur wird Bruskit häufig als DCPD bezeichnet. Die Synthese erfolgt durch Ausfällung aus leicht saurer (pH-Wert 4-5) oder neutraler Lösung. Während die thermische Behandlung über 80°C zur Dehydratation und damit zur Bildung von wasserfreiem Monetit führt, bildet sich beim Erhitzen auf 320°- 340°C Calciumpyrophosphat ($\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$)^[34].

2 Kenntnisstand



Neben der Temperatur hat auch der pH-Wert große Auswirkungen auf Brushit. Auf Grund seiner Metastabilität kann es sich zu Monetit (bei $\text{pH} < 6$), Octocalciumphosphat (bei $\text{pH} 6-7$), oder zu Hydroxylapatit (HA) (bei $\text{pH} > 7$) umwandeln^[30]. *In vivo* reagiert es entweder über einige Zwischenschritte zunächst zu Octocalciumphosphat (OCP) und dann zu schwer löslichen HA (HA_p), oder wird direkt nach Biodegradation von neuem Knochen ersetzt^[35, 36]. Nach MCPA und MCPM ist Brushit, mit dem Lösungsprodukt von $2,386 \times 10^{-7} \text{ mol}^2/\text{l}^2$ (bei 37°C), die instabilste Form der CP.

Das biokompatible, osteokonduktive und biodegradierbare Brushit konnte in Knochen und Frakturkallus^[37], wie auch in pathologischen Veränderungen (Zahnstein, Chondrocalcinose^[38] und Blasenstein^[39]) nachgewiesen werden. Außerdem wurde es als intermediäre Phase der Demineralisation und Auflösung bei kariösem Zahnschmelz postuliert^[26]. In der Medizin und Zahnmedizin findet Brushit Verwendung als Knochenersatzmaterial und in fluoridhaltiger Zahnpasta zur Kariesprophylaxe.

2.1.3 Dicalciumphosphat-Anhydrat (Monetit)

Das wasserfreie Mineral Monetit (CaHPO_4), das auch DCPA genannt wird, erweist sich als schlechter löslich und reaktionsträger als Brushit. *In vivo* kann es nicht zu HA reagieren. Ebenso wie Brushit kristallisiert es aus wässriger Lösung, jedoch erst bei einer Temperatur $> 100^\circ\text{C}$. Ein weiterer Unterschied ist, dass Monetit, trotz seiner höheren Stabilität, weder in physiologischen noch in pathologischen Verkalkungen vorkommt. Ein möglicher Grund wäre die im Vergleich zum Brushit geringe Kristallwachstumsrate^[40].

Monetit wird, wie Brushit, in der modernen Medizin (als Knochenersatzmaterial und Tablettierhilfsstoff) und in der Zahnmedizin (in Zahnpasta) eingesetzt. Verwendung findet Monetit besonders als Edukt, neben den basischen Bestandteilen wie beispielsweise Tetracalciumphosphat (TTCP), zur Synthese von CPC. Die Herstellung erfolgt bei 100°C und einem pH-Wert von 4-5 über einen Zeitraum von 3 h. Dabei werden zu einer Kaliumdihydrogenphosphatlösung simultan zwei Lösungen aus Dinatriumhydrogen-/ Kaliumhydrogenphosphat und Calciumchlorid-/ Kaliumdihydrogenphosphat

hinzugegeben^[41]. Eine weitere Möglichkeit der Herstellung ist das trockene Erhitzen von Brushit auf 180 °C.

2.1.4 Tricalciumphosphate (TCP)

Mit der stöchiometrischen Zusammensetzung $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ stellt ein TCP formal das „echte Calciumphosphat“ dar. Es existieren 2 Phasen, α -TCP und β -TCP, die beide das Ca/P-Verhältnis von 1,5 besitzen und biokompatibel sind. α -TCP ist die Hochtemperatur-Modifikation des β -TCP, die bei Temperaturen über 1125°C entsteht.

β -Tricalciumphosphat (β -TCP)

Während β -TCP in seiner reinen Form nicht in der Natur vorkommt, ist das entsprechende Mineral Whitlockit, mit bis zu 15% Magnesiumanteil, auch biologisch vorhanden. Whitlockit konnte in pathologischen Verkalkungen wie Zahnstein, Speicheldrüsenstein und bei der Kariesentstehung nachgewiesen werden. Dennoch stellen Whitlockit und β -TCP röntgendiffraktometrisch identische Verbindungen dar. β -TCP kann nicht aus wässriger Lösung gefällt, sondern nur durch Sinterung oberhalb 800 °C hergestellt werden. Eine von mehreren Möglichkeiten ist die Calcinierung von Calciumdefizitärem HA bei mehr als 800 °C (Formel 3)^[27]. Eine weitere Herstellungsart wäre die langsame Sinterung von Brushit und Calciumcarbonat bei 1000 °C (Formel 4)^[42].



Oberhalb einer Temperatur von 1125 °C wird es zur Hochtemperaturphase α -TCP. Bei Raumtemperatur ist β -TCP wesentlich stabiler und damit auch weniger löslich als α -TCP. β -TCP hat eine absolute Löslichkeit von 2,46 mg/l. Gegenüber HA (0,39 mg/l) ist es daher weitaus löslicher und degradierbarer^[29].

Verwendung findet β -TCP als Knochenzement, oftmals auch in Verbindung mit HA als biphasisches CP. Zudem ist es die Hauptkomponente der brushitabbindenden Zemente^[30].

α -Tricalciumphosphat (α -TCP)

Die Hochtemperaturphase kommt nie in biologischen Verkalkungen vor und wird durch Erhitzen auf mehr als 1125 °C hergestellt. Um eine Zersetzung zu β -TCP im Bereich von 800-1100 °C zu vermeiden, ist die rasche Abkühlung des Sinterprodukts wichtig. Bei Raumtemperatur ist die metastabile Hochtemperaturphase reaktiver als β -TCP und kann in Abhängigkeit der Reaktionsbedingungen zu verschiedenen Calciumphosphaten werden. In wässriger Lösung verändert sich α -TCP zu Monetit, Bruschit, OCP, sowie zu gefälltem HA (HAp). Letztere Reaktion findet beim Abbinden von Apatitzementen statt. Somit ist diese Phase des Tricalciumphosphat auch der Hauptbestandteil der meisten apatitabbindenden CPC^[30].

2.1.5 Hydroxylapatit (HA)

Hydroxylapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) ist in physiologischer Umgebung das am wenigsten lösliche und damit stabilste CP. Es kommt kein stöchiometrisch reines HA in biologischen Systemen vor. Da es dem biologischen Apatit des menschlichen Hartgewebes ähnelt, findet es eine große Verwendung in der Medizin und Zahnmedizin. Der Unterschied zwischen natürlichem und synthetischem Apatit ist die im Körper ablaufende Einlagerung von Fremdionen, wie Na^+ , Mg^{2+} , CO_3^{2-} , F^- und Cl^- in das Kristallgitter. Somit liegt das Ca/P-Verhältnis bei biologischem Apatit etwas niedriger als bei reinem HA^[42].

Synthetisch erfolgt die Herstellung bei einem pH-Wert von >9 , durch Umsetzung von exakt stöchiometrischen Mengen von Calcium- und Phosphatlösungen, die in CO_2 -freier Atmosphäre mehrere Tage auf 100 °C erhitzt werden. Alternativ kann HA bei einer Festkörperreaktion von geeigneten CP (z.B. MCPM, Monetit, Bruschit, OCP) mit CaO, $\text{Ca}(\text{OH})_2$ oder CaCO_3 entstehen. Diese Reaktion läuft bei >1200 °C und einer Atmosphäre aus Stickstoff und Wasserdampf ab. Diese wasserdampfgesättigte Luft verhindert die thermische Zersetzung beim Sintern. Bei trockenen Bedingungen ab einer Temperatur von 1400-1450 °C würde HA zu α -TCP und TTCP reagieren^[42]. Darüber hinaus gibt es noch andere Methoden, HA synthetisch herzustellen, wie die Hydrothermalsynthese oder eine wasserfreie Synthese aus H_3PO_4 und $\text{Ca}(\text{OEt})$ ^[27, 31]. Neben synthetischen Verfahren ist auch die Gewinnung aus Naturprodukten gebräuchlich, dazu zählen die Kalzinierung aus Knochen und die hydrothermale

Umwandlung aus Korallen^[42]. Positiv daran ist die poröse Struktur, die ein schnelles Einwachsen der Knochenstruktur ermöglicht. Bei Ausgangsstoffen mit biologischer Herkunft ist eine intensive Behandlung mit Lauge oder Hitze notwendig, um die organischen Bestandteile zu eliminieren.

Da etwa 60-70% des Knochen und 98% des Zahnschmelzes aus biologischem Apatit besteht, lag die Entwicklung von modernen Knochenersatzmaterialien auf Basis von HA nahe. Mittlerweile ist der Gebrauch von HA im klinischen Alltag üblich und im Vergleich zu anderen CP dominierend. Vorteile sind die hohe Osteokonduktivität und mechanische Stabilität. Besonders als biologisch aktive Beschichtung auf Implantaten oder in Form von Zementen konnten gute Ergebnisse erzielt werden^[12, 43, 44].

2.2 Calciumphosphatzemente (CPC)

Calciumphosphatzemente wurden erstmals von Brown und Chow in den 80iger Jahren des letzten Jahrhunderts beschrieben^[11, 45]. Es handelt sich hierbei um Niedrigtemperatur-CP, die von den gesinterten Keramiken zu unterscheiden sind. Hochtemperatur-Knochenersatzmaterial wird meist in Granulat- oder Blöckchenform angeboten und muss in der Herstellung auf Temperaturen von mehr als 1000 °C erhitzt werden. Die Nachteile dabei sind die ungenügende Formbarkeit und die relativ geringe spezifische Oberfläche ($1 \text{ m}^2/\text{g}$) mit daraus resultierender schlechter Löslichkeit. Die CPC machten es erstmals möglich, *in situ* aushärtende Substanzen, ohne Volumenverlust und Hitzeentwicklung herzustellen. Sie vereinen die Vorteile der Biokompatibilität und knochenähnlichen Mineralzusammensetzung der CP mit der freien Formbarkeit und den mechanischen Eigenschaften der Zemente^[4]. Die Anwendung als Pastenform ermöglicht die direkte Anbindung des CPC an die Knochenoberfläche und reduziert die Bildung von lockerem Bindegewebe im Zwischenraum von Implantat und Knochen^[46].

Verschiedene Ein- oder Mehrkomponenten-Calciumphosphatpulver bilden nach Einmischen von wässriger Lösung eine formbare Paste, die manuell oder mit einer Spritze in den Knochendefekt appliziert werden kann. Der Zement bindet daraufhin *in situ* ab. Das Abbinden beinhaltet Phasen der Auflösung, Ausfällung und schließlich der Transformation des CP zum Reaktionsprodukt. Dieser Prozess wird vom pH-Wert,

der Anmischtechnik, der Temperatur, der thermodynamischen und kinetischen Löslichkeit bestimmt. Die wässrige Komponente beim Anmischen dient als Lösungsmittel, um ein Auflösen der festen Bestandteile und ein Ausfällen des Produkts zu ermöglichen. In der Literatur wurden mögliche Zementkomponenten, wie MCPM, Bruschit, dessen wasserfreie Form Monetit, OCP, TCP (α -TCP, β -TCP) und TTCP beschrieben^[47]. Als treibende Kraft des Abbindeprozesses gilt dabei die pH-Wert-abhängige Stabilität und die Löslichkeit der Verbindung^[48]. Welches Reaktionsprodukt sich nach dem Abbinden entwickelt hat, ist abhängig von den jeweiligen Ausgangsstoffen und vom pH-Wert. Demnach werden die Zementformulierungen in zwei Kategorien eingeteilt, die bei Raumtemperatur im wässrigen Medium entstehen können: bei einem pH-Wert > 4,2 bildet sich HA, bei einem pH-Wert < 4,2 Bruschit^[30].

2.2.1 Apatitbildende Calciumphosphate

Wenn der pH-Wert der Zementpaste im neutralen oder basischen Bereich liegt, bildet sich Apatit als Reaktionsprodukt. Es gibt zwei mögliche Reaktionsarten. Entweder bindet der Zement über eine Säure-Base-Reaktion ab oder reagiert nur durch Zugabe einer wässrigen Lösung ohne Änderung des Ca/P-Verhältnisses^[30]. Bei der ersten Möglichkeit werden basische CP, wie beispielsweise TTCP (Formel 5)^[49, 50] oder Calciumoxide (Formel 6)^[51, 52] in Kombination mit leicht sauren Verbindungen, wie Monetit, Bruschit oder OCP^[53] verwendet. Im zweiten Fall handelt es sich um Zementformulierung, die hauptsächlich eine Komponente (z.B. α -TCP oder amorphes CP) enthalten und nach Zugabe von wässriger Lösung zu calciumarmen HA abbinden (Formel 7)^[47, 54-56].



Dazu konnten Ginebra *et al.* und Driessens *et al.* belegen, dass sich aus einer Mischung von 81% α -TCP, 17 % β -TCP und 2% HA mit Zugabe von 2,5%-igen Na_2HPO_4 -Lösung nur der α -TCP-Anteil zu Apatit umsetzt, während β -TCP röntgendiffraktometrisch unverändert blieb. Die Reaktionen waren abhängig von Temperatur und Kristallinität des Werkstoffes.^[57, 58]

Alle apatitbildenden CPC haben eine relativ lange Abbindezeit, die mit Hilfe von Zusätzen, wie Phosphorsäure, MCPM, Orthophosphationen oder gefällttem HA, aber auch durch Reduzierung der wässrigen Komponente auf 10 - 15 min verkürzt werden kann. Die mechanischen Eigenschaften variieren stark je nach Zusammensetzung, Verdichtung der Probenkörper und Pulver-Flüssigkeitsverhältnis bzw. der Porosität. Studien zeigen, dass Prüfkörper nach 24 h Aushärtung ohne Trocknung eine Druckfestigkeit von 40-100 MPa und eine diametrale Zugfestigkeit von 8-18 MPa erreichen können^[49, 50, 59, 60]. Diese Werte sind mit den mechanischen Eigenschaften des kortikalen Knochens vergleichbar^[61]. Die apatitbildenden CPC eignen sich daher nur für mäßig kraftbelastete Defekte, wie im craniofacialen bzw. maxillofacialen Bereich der Orbitaregion^[62-65]. Bezüglich der Biokompatibilität ergeben sich exzellente Werte und auch die Biodegradation der Zemente ist besser als bei HA-Keramiken. *In vivo* zeigt sich jedoch unter physiologischen Bedingungen keine Löslichkeit, da eine HA-Übersättigung in Körperflüssigkeiten wie Blut oder Speichel vorliegt. Die gewünschte Resorption des Werkstoffes erfolgt nur in Anwesenheit von Osteoklasten oder säureproduzierenden Zellen, die ein saures Milieu produzieren^[65]. Aus diesem Grund werden diese apatitbildende Zemente nur langsam resorbiert und sind auch noch nach sechs Monaten als strukturell stabiles Implantat nachzuweisen^[35]. Miyamoto *et al.* beschrieben den Zusammenhang von NaHCO₃ und einer gesteigerten Resorption. Die Apatitstruktur des Zements wird durch die Carbonationen modifiziert, folglich zeigt sich durch eine verstärkte Löslichkeit mehr Resorption durch die Osteoklasten^[66].

2.2.2 Bruschitbildende Zemente

Bruschit bildet sich bei der Abbindereaktion, wenn der pH-Wert im Sauren liegt. Zur Herstellung sind einige Kombinationen der Edukte möglich: β -TCP + MCPM (Formel 8)^[33], β -TCP + H₃PO₄ (Formel 9)^[67] oder TTCP + MCPM + CaO^[35].



Die Zugabe von Phosphorsäure oder sauren CP (saure Komponente) erzeugt einen pH-Wert unter 4,2, sodass ein Lösungs-Präzipitations-Prozess stattfinden kann. Dabei handelt es sich bei allen bruschitbildenden Zementen um eine Säure-Base-Reaktion. Die Vorteile beim Einsatz von Phosphorsäure sind die einfache Herstellung, bessere

chemische und physikalische Eigenschaften und gute Kontrolle der Abbindereaktion. Nachteilig ist die Beeinträchtigung der Biokompatibilität durch den niedrigen pH-Wert und die ungenügende mechanische Stabilität, aufgrund der schlechten Umsetzungsrate und der Porosität. Bei MCPA (im Verhältnis 1:1 zu β -TCP) verläuft die Reaktion leicht exotherm und ergibt einen pH-Wert von circa 3-3,5^[68].

Nach dem Abbinden nähert sich der pH-Wert der Paste langsam einem individuellen Gleichgewicht. Die Abbindezeit ist hauptsächlich durch die Löslichkeit der basischen Komponente der Edukte bestimmt. Umso höher deren Löslichkeit, desto schneller die Abbindezeit. Im Vergleich zu Apatit-Zementen ist die Abbindereaktion aufgrund der hohen Kristallwachstumsrate viel schneller und läuft innerhalb weniger Sekunden ab. Daher werden verschiedene Abbindeverzögerer, wie Pyrophosphate, Sulfate oder Citrate eingesetzt, um für die klinische Anwendung vertretbare Abbindezeit von 3-8 min zu erreichen^[69, 70].

Ein weiterer Nachteil ist die niedrige mechanische Festigkeit des Brushit gegenüber dem Apatit-Zement. Studien belegen für β -TCP/ MCPM-Kombinationen Druckfestigkeiten von 1- 24 MPa^[61, 71] und Zugfestigkeiten von 0,7-4,5 MPa^[69, 70]. *In vivo* verstärkt sich dieser Unterschied: Die Druck- und Zugfestigkeit nimmt bei Brushit weiter ab, während sich die Werte bei Apatit verbessern^[72]. Die Begründung dafür liegt in der höheren Löslichkeit von Brushit in physiologischer Lösung.

Andererseits ist die höhere Löslichkeit ein Vorteil. Brushit-Zemente können neben dem regulären Abbau durch Osteoklasten durch einfaches Auflösen resorbiert werden. Die Geschwindigkeit der Degeneration beträgt etwa 0,25 mm pro Woche. Brushit kann *in vivo* innerhalb von drei Monaten resorbiert und von neuem Knochen ersetzt werden^[73].

Brushitbildende Zemente sind biokompatibel. Dessen ungeachtet wurden beim Einbringen großer Mengen CPC entzündliche Reaktionen dokumentiert^[74]. Problematisch ist die *in vivo* Umwandlung von Brushit zu HA_p. Dabei erfolgt eine Freisetzung von Phosphorsäure, die zu Entzündungen im Gewebe führen kann (Formel 10)^[30].



2.2.3 Eigenschaften der Calciumphosphatzemente

Wichtige Eigenschaften, die den Einsatz der verschiedenen CPC bestimmen, sind Löslichkeit, Abbindezeit und mechanische Festigkeit.

Die Löslichkeit der CP in Abhängigkeit von verschiedenen Parametern, wie beispielsweise dem pH-Wert oder der Temperatur, ist entscheidend für die Abbinde-reaktion und Degradation. Dabei ist die unterschiedliche Löslichkeit der Reaktionspartner und des Reaktionsprodukts Triebkraft der Reaktion. Nach dem Anmischen der Paste lösen sich die Edukte in der wässrigen Phase, bis ihr Löslichkeitsprodukt erreicht ist. Dann folgt eine Übersättigung des Reaktionsprodukts, welches daraufhin ausfällt und zur Aushärtung sowie einer dreidimensionalen Vernetzung des Zements führt. Die Löslichkeit der CP-Verbindungen steigt mit abnehmendem pH-Wert, sodass HA nur bis zu einem Wert von 4,2 die am wenigsten lösliche Verbindung ist. Sind die Bedingungen saurer als dieser Wert, ist Brushit am wenigsten löslich. Dies erklärt das physiologische Auftreten von HA als Hauptbestandteil des Hartgewebes im Körper (pH-Wert 7,4). Die Geschwindigkeit, mit der die Auflösung erfolgt, hängt von der spezifischen Oberfläche ab. Durch hochenergetische Mahlung der Partikel werden die Pulver mechanisch aktiviert. Es kommt neben der Zerkleinerung auch zu einer Amorphisierung^[75]. Im Vergleich zu gesinterten, kristallinen CP besitzen solche, die amorphe Anteile beinhalten, eine höhere Lösungsrate und damit eine schnellere Abbindezeit^[60, 76, 77].

Die Abbindezeit ist gerade für die klinische Anwendung des Zements ausschlaggebend. Sie sollte einerseits genügend Verarbeitungszeit für den Operateur gewährleisten, auf der anderen Seite muss der Zement rechtzeitig abbinden, um ausreichend resistent gegenüber Auswaschung und mechanischer Kräfte zu wirken. Klinisch akzeptable Abbindezeiten betragen etwa 5-10 min. Zu unterscheiden ist die initiale (ST_i) von der finalen Abbindezeit (ST_f). Erstere gibt die Zeit zwischen Anmischen und Formbeständigkeit an, letztere beschreibt den Zeitraum bis ein Zement die ausreichende Festigkeit zum Defektverschluss hat. *In vitro* werden diese Zeiten anhand des Gilmore-needle-test bemessen, der den Nachteil einer subjektiven optischen Beurteilung mit sich führt^[78]. Die Geschwindigkeit ist einerseits von der kinetischen Löslichkeit abhängig, sowie von der Kristallbildungsrate. Brushit besitzt im Vergleich zu HA (Bildungsrate

von $2,7 \times 10^{-7} \text{ mol Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH min}^{-1}\text{m}^{-2}$) eine wesentlich höhere Bildungsrate von $3,32 \times 10^{-4} \text{ mol Bruschit min}^{-1} \text{ m}^{-2}$ [13, 69]. Aus diesem Grund reguliert man die Geschwindigkeit bei Bruschit-Zementen mit Abbindeverzögerern wie Pyrophosphaten, Citraten oder Sulfaten und bei HA-Zementen mit Abbindebeschleunigern wie Phosphorsäure oder Alkaliphosphaten^[45, 69, 70].

Festigkeit und strukturelle Stabilität nach dem Abbinden, aufgrund von dreidimensionaler Verfilzung der ausgefällten Kristallite, ist das Kennzeichen der Zemente. Dies grenzt sie gegenüber den Calciumphosphatkeramiken ab, die in Form von Granulaten oder Pulvern keiner Abbindereaktion unterliegen und damit auch kaum mechanische Festigkeit besitzen. Da Untersuchungen nicht einheitlich mit den gleichen Parametern durchgeführt werden, erschwert sich ein Vergleich der Zemente. Zu diesen beeinflussenden Faktoren gehören Korngröße, Verteilung und Packungsdichte der Zementbestandteile, das Herstellungsverfahren, das Pulver-Flüssigkeitsverhältnis, die Umsetzungsrate, die Prüfmethode, die Prüfkörperkomprimierung und deren Lagerung, sowie mögliche Additive. Einheitlich belegt werden konnte der maßgebliche Einfluss der Umsetzungsrate und der Porosität auf die mechanische Festigkeit^[79]. Studien belegen das lineare Verhältnis der Umsetzungsrate zur Druckfestigkeit^[75, 76]. Weitaus drastischer ist der exponentielle Zusammenhang der Porosität zu den mechanischen Eigenschaften, so haben bereits geringe Änderungen der Porosität signifikante Folgen für die Festigkeit^[79, 80]. Jedoch haben Bruschit-Zemente trotz geringer Porosität niedrigere Druckfestigkeiten als HA-Zemente. In der Literatur werden für HA-Zemente Druckfestigkeiten von 20 MPa bis zu 180 MPa beschrieben, während für Bruschitzemente niedrigere Werte von 1-25 MPa vorliegen^[49, 59, 71]. Die Zugfestigkeit der Zemente, die zu HA abbinden liegt bei 8-13 MPa und die zu Bruschit abbinden bei 0,7-4,5 MPa^[50, 61, 69]. Im Vergleich zu humanem Hartgewebe wie Knochen und Zähnen weisen die CPC schlechtere mechanische Eigenschaften auf. Obwohl sie Druckfestigkeiten bis zu 80 MPa erreichen können, sind die Zug- und Biegefestigkeiten aufgrund der Sprödigkeit zu niedrig.

2.3 Entwicklung neuer Calciumphosphatzemente

Im Allgemeinen haben Knochenersatzmaterialien folgende Aufgaben: Austausch von erkranktem bzw. Ersatz fehlenden Knochens, Unterstützung des Heilungsprozesses, Korrektur von angeborenen, traumatisch erworbenen oder pathogenen Deformationen, sowie Wiederherstellung der eigentlichen Funktion des Gewebes. Knochenersatzmaterialien müssen deswegen den mechanischen, physikalischen, chemischen und biologischen Ansprüchen genügen^[81]. Die heutigen CPC kommen diesen Anforderungen immer näher, jedoch sind besonders die mechanische Festigkeit und die geringe Resorptionsrate noch mangelhaft. Da CP aufgrund ihrer Ähnlichkeit zum humanen Hartgewebe als Knochenersatzmaterial entwickelt wurden, lag es nahe, diese in Kombination mit weiteren körperverwandten Stoffen abzuwandeln. Knochen und Zähne enthalten neben Calcium- und Phosphationen auch Na^+ , Mg^{2+} , K^+ , CO_3^{2-} , F^- , Cl^- und Spuren von Zn^{2+} , Fe^{3+} , Cu^{2+} , Pb^{2+} und Sr^{2+} . Ein Aspekt der heutigen Knochenersatzmaterialien-Forschung ist die Modifikationen der CP mit Elementen wie Magnesium, Zink, Silizium, Natrium, Kalium, Fluor, Silber und Titan^[82]. Im Fokus steht hier der Zusatz von Metalloxiden (z.B. SiO_2 , TiO_2 , SrO_2 oder MgO) zur Festigkeitssteigerung^[82-85] sowie die Alkalidotierung zur Verbesserung der Resorption und Degradation^[15, 21, 22, 86].

2.3.1 Alkalidotierte Calciumphosphate

Es wurden zwar gute klinische Erfahrungen mit verschiedenen Keramiken auf TCP- oder HA-Basis gemacht, jedoch waren diese nur osteokonduktiv und biokompatibel^[87]. Mit der Absicht, neue schnell resorbierbare Knochenersatzmaterialien zu entwickeln, wurden zu Beginn vornehmlich bioaktive Keramiken mit Natrium und/oder Kalium dotiert^[16, 17, 88]. Das Ziel der Modifikation mittels Alkalimetallen war neben einer erhöhten Resorptionsrate die Stimulation der Knochenbildung und Differenzierung der Osteoprogenitorzellen zu Osteoblasten^[15]. Berger *et al.* beschrieben in ihren Untersuchungen eine erhöhte Löslichkeit und Biodegradation der Keramiken, wenn die kristalline Phase $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ enthalten ist^[17, 89]. Knabe *et al.* führten diese Untersuchungen mit Zellversuchen fort und konnten eine Zunahme des Osteoblastenwachstums mit erhöhter Gen- und Proteinexpression im Vergleich zu TCP-Keramiken feststellen^[90-92]. Durch Weiterentwicklung der CPC konnten alkalidotierte Modifikation auch zur Formulierung

von Zementpasten genutzt werden. Diese Zemente zeigen eine höhere Löslichkeit bei verminderter Festigkeit als vergleichbare apatitbildende Zemente^[21]. Positiv ist die deutlich basisch ablaufende Abbindereaktion, die somit antimikrobiell wirkt^[25]. Driessens *et al.* und Bermudez *et al.* verwendeten CaKPO_4 und $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ in Verbindung mit α -TCP, welche aufgrund des veränderten Ca/P-Verhältnisses löslicher wurden und somit abbinden konnten^[18, 86]. In neueren Untersuchungen konnte man ein Abbinden des Einkomponentenzement $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ durch mechanische Aktivierung erreichen^[24].

In der Literatur sind einige Diskrepanzen im Abbindeprozess zu finden. Nach Gbureck *et al.* zeigt sich HA als Produkt der Abbindereaktion von $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ und 2,5% Na_2HPO_4 -Lösung^[24, 25]. Berger *et al.* vermuten einen anderen Prozess und konnten HA nicht als Abbindeprodukt feststellen^[23]. Die Studien weisen viele unterschiedliche Parameter in Herstellung, Verarbeitung und Lagerung auf, die es in dieser Arbeit zu erörtern gilt.

2.3.2 Calciumphosphate mit Zusatz von Magnesium

Magnesium ist ein wichtiger Baustein in der Struktur des biologischen Apatits. Deutlich wird diese Bedeutung bei Magnesiummangel im Körper. Folgen sind eine Verminderung von Knochenstoffwechsel und -wachstum, abnehmende Osteoblasten- und Osteoklastenaktivität sowie erhöhte Knochenbrüchigkeit. Weitere biologische Funktionen von Mg sind die Regulation von enzymatischen Prozessen als Co-Faktor des Metalloenzym, Osteoblastenadhäsion und Stimulation der Apatitbildung durch Erhöhung des pH-Werts sowie des Calciumgehalts^[82, 93, 94]. Der Einfluss von Magnesium in Knochenersatzmaterialien wurde intensiv erforscht. Bandyopadhyay *et al.* beschrieben β -TCP-Keramiken mit Magnesiumoxiddotierung sowie in Verbindung mit weiteren Zusätzen (SiO_2 , ZnO). Die Keramiken wurden komprimiert, bei 1250°C gesintert und *in vitro* mechanisch und biologisch untersucht. Die Druckfestigkeit nahm bei β -TCP+MgO im Vergleich zu reinem β -TCP ab. Auch nach zwölf-wöchiger Simulated-Body-Fluid-Einlagerung war der dotierte Zement schwächer. Zudem wurde eine verminderte Löslichkeit festgestellt. Biologisch zeigt sich eine gute Zellkommunikation zwischen Material und der Kultur, Biokompatibilität und desinfizierendes und atoxisches Verhalten. Die besten Ergebnisse der Studie erzielte

eine Kombination aus β -TCP und $\text{MgO} + \text{ZnO}$ ^[82]. Zusätzlich kam es zu einer Inhibition der Phasenumwandlung von β -TCP zu α -TCP, die normalerweise ab einer Temperatur von 1100°C eintritt. Xue *et al.* konnten, abgesehen von der mechanischen Festigkeit des β -TCP+MgO, diese Untersuchungen bestätigen^[95].

Ginebra *et al.* untersuchten Zemente mit Magnesiumanteil und verwendeten neben MgO auch $\text{MgHPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ und $\text{CaMg}_2(\text{PO}_4)_2$ als Komponenten. Letzteres stellte sich als erfolgreichster Zementzusatz heraus, während bei den anderen beiden Verbindungen die Problematik der Abbindehemmung auftrat^[83, 96]. Lösliche Magnesiumverbindungen haben einen desaströsen Effekt auf die Zementformulierung, da Mg-Ionen die Apatit-ausfällung und deren Kristallwachstum hemmen. Deshalb kann keine Transformation von amorphen CP oder OCP zu HA ablaufen. Der Grund wird in der unvollständigen Integration des Magnesiums in das Kristallgitter des CP gesehen.^[84, 85] Dadurch besitzen CPC mit MgO-Anteil eher mäßige Festigkeiten, während Magnesiumphosphate, die Mg^{2+} statt Ca^{2+} fest im Kristallgitter tragen, exzellente Festigkeiten aufweisen. Eine weitere Verwendung von MgO beschrieben Berger *et al.* Als Zusatz in $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ -Keramiken und Zementen wird es genutzt, um die Schmelztemperatur bei der Herstellung herabzusenken^[17].

2.3.3 Calciumphosphate mit Zusatz von Silizium

Silizium ist nachweislich an Vorgängen wie Knochenbildung und Kalzifizierung beteiligt und spielt aus diesem Grund eine wichtige Rolle als Spurenelement des Körpers. Studien belegen das Auftreten von Silizium bis zu 0,5wt% in Bereichen des aktiven Knochenwachstums (Osteoid) bei Mäusen und Ratten^[97]. Zu den biologischen Wirksamkeiten der Si-Ionen gehören die Kollagensynthese, die Osteogenese und die Vaskularisierung, wobei der pH-Wert gesenkt und die Osteoklasten stimuliert werden^[98]. Angesichts dieser positiven Eigenschaften, ist der Einsatz von siliziumhaltigen Knochenersatzmaterialien sehr interessant. So befindet sich Silizium beispielsweise in bioaktiven Glaswerkstoffen mit der Hauptphase Siliziumdioxid (SiO_2) oder als Zusatz in Calciumphosphatkeramiken und -zementen.

Bioaktive Gläser bestehen aus einer Glasphase (Netzwerkbildner, SiO_2) und Calcium-, Natrium- und Phosphatoxiden. Bioaktiv beschreibt die Fähigkeit der Gläser, durch eine spezifische Reaktion oberflächliche Apatitschichten auszubilden. Dies ermöglicht eine

festen Verbindung zwischen synthetischen Werkstoffen und dem umliegenden biologischen Gewebe ohne Verkapselung des Implantats. Die Gewebeneubildung wird maßgeblich positiv beeinflusst, sodass silikatische Gläser ein vielversprechender Ansatz des Tissue Engineering waren. Bei der Herstellung von schwammartigen Bioglasgerüsten (Scaffolding) stellt das nötige Sintern einen Nachteil dar. Dabei kommt es zu einer Kristallisation, welche die Resorptionszeit zu stark verlängert^[99].

Ein weiterer Weg der Siliziumapplikation in den Defektbereich ist die Dotierung von Calciumphosphatkeramiken. Si-Hydroxylapatite^[100] und Si-Tricalciumphosphate (α -TCP^[101], β -TCP^[82]) sind die Hauptvertreter. In der Literatur sind verschiedene Herstellungsverfahren und unterschiedliche Siliziumverbindungen als mögliche Edukte dokumentiert. Am Ende der Reaktionen steht ein Produkt, in dem die eingefügten Siliziumatome die Phosphoratome der CP-Verbindungen ersetzen. Die finale Komposition ist dabei abhängig von Ca/P und Ca/(P+Si)-Verhältnis, der Einbringungsart des Si und der Sintertemperatur bzw. der Sinterparameter.

Zahlreiche *in vitro*-Studien befassen sich mit der Siliziumabgabe und deren positiven Effekt auf Knochen und Osteoblasten. Biologisch kann der Einfluss auf das umliegende Gewebe aktiv und passiv ablaufen. Aktiv lösen sich die Si-Ionen aus dem Gitter und wirken auf die Osteoblasten und deren Stoffwechsel ein. Passiv verändert Silizium die chemische und topografische Oberflächenstruktur des HA oder TCP soweit, dass es zu veränderten biologischen Eigenschaften (Korngröße, Proteinanhaftung, Wechselwirkung zwischen Zelle und Material) kommt. Bei den HA-Keramiken mit Silizium kann kein Resorptionsvorteil bestätigt werden. Bei TCP oder einer Mischung aus HA und TCP (Biphasische CP) ist die Resorptionsrate deutlich höher^[102].

Camire *et al.* beschreiben Siliziumzusätze in CPC. Die Untersuchungen zeigen eine abnehmende mechanische Festigkeit bei zunehmendem Si-Gehalt. *In vitro* bildet sich nach vierwöchiger Simulated-Body-Fluid (SBF)-Einlagerung eine knochenähnliche Apatitschicht auf der Oberfläche der Zementprüfkörper. *In vivo* zeigen sich die besten Ergebnisse bei α -TCP und einem Siliziumgehalt von 1%. Dabei ist die mesenchymale Zellproliferation und Osteoblastenaktivität am höchsten^[103].

3 Material und Methode

3.1 Herstellung der Zementedukte

Die Herstellung der modifizierten alkalidotierten CPC erfolgte durch Sinterung von Pulvermischungen entsprechender Stöchiometrie und anschließender mechanischer Aktivierung durch Mahlung. Für die Zusammensetzungen wurden Calciumhydrogenphosphat (Chargen-Nr. 1430-07, J.T. Baker), Kaliumcarbonat (Chargen-Nr. 1.04928, Merck), Natriumcarbonat (Chargen-Nr. 1.06393, Merck), Siliziumdioxid (Chargen-Nr. 1.13126, Merck) und Magnesiumoxid (Chargen-Nr: 2933, Fa. Magnesia) in definierten Verhältnissen verwendet. In Tabelle 2 werden die verwendeten Pulverzusammensetzungen aufgeführt. Mittels einer Planetenkugelmühle (PM 400, Resch, Haan) wurde jeweils ca. 150 g Pulvermischung mit vier Achatkugeln (30 mm Durchmesser) pro 500 ml-Achatmahlbecher für 1 h trocken durchgemengt. Bei einer Geschwindigkeit von 200 U/min wurde die Rotationsrichtung jede Minute geändert.

Tabelle 2: Zusammensetzung der Pulvermischungen, jeweils circa 150g. Bei $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ stehen die molaren Massen im Verhältnis 4:1:1.

| Verbindung | CaHPO_4 | | Na_2CO_3 | | K_2CO_3 | | SiO_2 | | MgO | |
|--|------------------|--------|--------------------------|-------|-------------------------|-------|----------------|-------|--------------|------|
| | [mol] | [g] | [mol] | [g] | [mol] | [g] | [mol] | [g] | [mol] | [g] |
| $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ | 0,76 | 103,60 | 0,19 | 20,19 | 0,19 | 26,33 | - | - | - | - |
| $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ + 3% SiO_2 | 0,76 | 103,60 | 0,15 | 16,22 | 0,15 | 21,15 | 0,07 | 4,50 | - | - |
| $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ + 4% SiO_2 | 0,76 | 103,60 | 0,14 | 14,89 | 0,14 | 19,42 | 0,10 | 6,01 | - | - |
| $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ + 5% SiO_2 | 0,76 | 103,60 | 0,13 | 13,57 | 0,12 | 17,7 | 0,12 | 7,51 | - | - |
| $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ + 6% SiO_2 | 0,76 | 103,60 | 0,12 | 12,24 | 0,12 | 15,96 | 0,15 | 9,01 | - | - |
| $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ + 9% SiO_2 | 0,76 | 103,60 | 0,08 | 8,27 | 0,08 | 10,37 | 0,22 | 13,52 | - | - |
| $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ + 12% SiO_2 | 0,76 | 103,60 | 0,04 | 4,29 | 0,04 | 5,60 | 0,30 | 18,02 | - | - |
| $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ + 3% MgO | 0,76 | 103,60 | 0,15 | 16,22 | 0,15 | 21,15 | - | - | 0,08 | 3,00 |
| $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ + 6% MgO | 0,76 | 103,60 | 0,14 | 14,89 | 0,14 | 19,42 | - | - | 0,15 | 6,00 |

Die Sinterung der ersten Versuchsreihe erfolgte in Aluminiumoxidtieglern bei 1050 °C für 24 h. Anschließend wurden die Sinterkuchen bei Raumtemperatur abgekühlt und mit

3 Material und Methoden

Mörser und Pistill manuell zerkleinert. Fraktionen kleiner als 355 μm wurden durch Siebung abgetrennt. Diese Fraktion wurde anschließend mittels einer Planetenkugelmühle (PM 400, Resch, Haan) mechanisch für bis zu 24 h aktiviert. Die 500 ml-Achatmahlbecher wurden mit jeweils 200 Kugeln (10 mm), 15 ml Ethanol und 75 g Pulvermischung bestückt. Bei einer Rotationsgeschwindigkeit von 250 U/min wurde das Gemenge gemahlen. Anschließend wurde das Pulver durch Sieben von den Kugeln abgetrennt und im Vakuum bei 60 °C getrocknet^[24, 25].

Bei der zweiten Versuchsreihe wurde mit den gleichen Ausgangsstoffen und Pulververhältnissen gearbeitet, jedoch auf fünf Zemente ($\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$, $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2 + 3\%\text{SiO}_2$, $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2 + 6\%\text{SiO}_2$, $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2 + 3\%\text{MgO}$, $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2 + 6\%\text{MgO}$) begrenzt. Aufgrund der hohen Schmelztemperaturen, erfolgte die Aufschmelzung der Pulvermischungen außer Haus (Zentrum für Glas- und Umweltanalytik GmbH, Ilmenau-Unterpörlitz). Die Zemente wurden mittels eines Pflugscharmischers eine Stunde lang vermengt. Anschließend wurden sie ab Temperaturen von 1200 °C in einen 500 ml-Platintiegel gefüllt und geschmolzen. Während der Temperaturerhöhung wurde das Rohpulver nach und nach zugegeben, bis sich das komplette Gemenge einer Charge im Tiegel befand. Die Schmelztemperatur wurde soweit erhöht, bis das Schmelzgut komplett flüssig war. Nach 2 h Haltezeit wurde die dünnflüssigen Schmelze in eine kalte Stahlform gegossen, um ein möglichst schnelles Abkühlen und Erstarren zu gewährleisten. Der so entstandene Block wurde anschließend in kaltem deionisierten Wasser gefrittet. Die Trocknung des stückigen, zerkleinerbaren Schmelzguts erfolgte 12 h bei 110 °C.

Tabelle 3: Abgusstemperaturen der dünnflüssigen Schmelze. Unterhalb dieser Temperaturen waren die Schmelzen teilweise fest oder mit einer Kristallhaut bedeckt.

| Zementpulver | Schmelztemperatur |
|--|--------------------------|
| $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ | 1570 °C |
| $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2 + 3\%\text{MgO}$ | 1600 °C |
| $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2 + 6\%\text{MgO}$ | 1610 °C |
| $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2 + 3\%\text{SiO}_2$ | 1580 °C |
| $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2 + 6\%\text{SiO}_2$ | 1580 °C |

Das Granulat wurde mit Mörser und Pistill zerkleinert und auf eine Korngröße von $<355\mu\text{m}$ mittels Siebung reduziert. Danach erfolgte eine 24-stündige Mahlung mittels Planetenkugelmühle und anschließender Trocknung analog zur ersten Versuchsreihe^[17].

3.2 Partikelgröße

Die mittlere Partikelgröße D50 der Zement-Pulver wurde an einem Partikelanalysator LA 300 (Fa. Horiba, Kyoto, Japan) mit Hilfe der statistischen Laserlichtstreuung bestimmt. Das Laser-Streulichtspektrometer misst mit Hilfe eines Diodenlaser die Partikel im Messbereich von $0,1 - 600\mu\text{m}$ bei einer Wellenlänge von 650 nm und einer Leistung von 5 mW . Sechs Weitwinkeldetektoren, sowie ein Multi-Element-Detektor, welcher aus 36 Fotodioden besteht, fungieren als Empfänger der Lichtsignale. Mittels der systeminternen Software werden diese Signale genutzt, um die Größenverteilung der Partikel der Proben zu berechnen. Das Prinzip der Laserdiffraktometrie beruht auf der winkelaufgelösten Messung der Streulichtintensität von an einem Partikel gestreutem und monochromatischem Licht. Das Streusignal mit seiner individuellen Lichtintensität wird unter Annahme sphärischer Partikel ausgewertet. Eine umfassende Beschreibung der Messtheorie findet sich in der Literatur^[104-106].

Zur Messung der Partikelgrößen wurden 2 mg des jeweiligen Pulvers in 50 ml Isopropanol gegeben, für 15 min im Ultraschallbad suspendiert und umgehend vermessen. Um eine aussagefähige Analyse nach dem Prinzip der Laserstreuung durchführen zu können, sollten die Agglomerate der Einzelpartikel deagglomert werden. Daher erfolgte auch während der Messung im Laser-Streulichtspektrometer eine kontinuierliche Ultraschallbehandlung. Die Partikelgröße und Partikelverteilung wurde für die gemahlene Zemente und das ungemahlene Referenzmaterial ($\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$) bestimmt und ausgewertet.

3.3 Mechanische Druckfestigkeit

3.3.1 Herstellung der Probenkörper

Die Zemente wurden mit verschiedenen Flüssigkeiten in unterschiedlichen Powder-to-Liquid-Ratio (PLR) abgebunden. Als Flüssigkeiten wurden Reinstwasser, $2,5\%$ Dinatriumhydrogenphosphat(Na_2HPO_4)-Lösung, $0,1\text{ M}$ Citronensäure oder $0,5\text{ M}$ Citronensäure benutzt. Letztere wurde in Kombination mit einer zuvor erfolgten

Beimischung von Calciumhydrogenphosphat (MCPM, Baker) zum jeweiligen Zementpulver verwendet. Dies erfolgte in einem äquimolaren Mischungsverhältnis für 30 s in einer Kaffeemühle (Fa. ClaTronic). Mit H₂O und 2,5% Na₂HPO₄- Lösung wurden die Probenkörper im Pulver-Flüssigkeitsverhältnis von 2:1 (PLR=2 g/ml) hergestellt, bei 0,1 M bzw. 0,5 M Citronensäure lag dieses bei 3:2 (PLR= 1,5 g/ml)

Das Anmischen der Zemente erfolgte auf einer Glasplatte für etwa 30 s. Die Paste wurde anschließend in Silikonformengestrichen. Nach dem Aushärten ergaben sich so jeweils zwölf quaderförmige, 6 mm x 6 mm x 12 mm große Prüfkörper. Die Silikonformen wurden für etwa 2 - 4 h in einem Wasserbad (Fa. Hartenstein) gelagert. Nach dem Abbinden der Zemente wurden die Probenkörper in mit Reinstwasser gefüllten Gefäßen für weitere 24 h im Wasserbad bei 37 °C und 90-100% Luftfeuchtigkeit gelagert.

3.3.2 Durchführung der Messung

Die hergestellten Probenkörper wurden direkt aus dem Wasserbad mittels einer digitalen Schieblehre auf ± 0,01 mm vermessen und im nassen Zustand auf Druckfestigkeit geprüft. Als Druckfestigkeit (CS) wird die Widerstandsfähigkeit eines Werkstoffes gegen Druckkräfte bezeichnet, die sich aus dem Quotienten der maximalen Kraft F_{\max} ergibt, die zum Versagen des Werkstoffes führt und der Querschnittsfläche der Probe ($l \times b$) (Formel 11).

$$CS = \frac{F_{\max}}{l \times b} \quad (\text{Formel 11})$$

CS: Druckfestigkeit [MPa]

F_{\max} : Bruchkraft [N]

$l \times b$: Auflagefläche [mm²]

Die Messung wird mit Hilfe der statischen Universal-Materialprüfmaschine 1445 (Firma Zwick, Ulm) mit einer 10 kN-Messdose durchgeführt. Hierbei werden die Probenkörper mit einer Vorschubgeschwindigkeit von 1mm/min bis zum Bruch belastet.

3.4 Abbindezeit nach Gilmore

Die Abbindezeiten der Zemente wurden mittels des Gilmore-Nadel-Tests in einer temperierten Feuchtigkeitskammer nach den Richtlinien der ASTM-Spezifikation ermittelt^[78]. Die Apparatur besteht aus einer zylinderförmigen, doppelwandigen Feuchtigkeitskammer, an die zwei Wasserbäder über Schläuche angeschlossen sind. Über die Schläuche wird das auf 37 °C temperierte Wasser aus den Bädern in den Zwischenraum der Zylinderwände gepumpt, um eine konstante Luftfeuchtigkeit von > 90 % bei 37 °C im Inneren der Messkammer herzustellen. Um diese Temperierung, die ein Verdampfen der flüssigen Phase während der Messung verhindert, zu gewährleisten, wurde die Apparatur immer 1 h vor Beginn angeschaltet. Zusätzlich wird das Beschlagen der Kunststofftüre durch einen Ventilator, der in der Klimakammer montiert ist, verhindert. Die Abbindezeit definiert sich als Zeitspanne zwischen Anmischen und Aushärtung. Der Zeitpunkt des Aushärtens wird anhand kontrollierten Absenkens der Gilmore-Nadel auf die Oberfläche der Zementpaste in definierten Zeitabständen ermittelt. Auf diese Weise wird die initiale Abbindezeit mit der dafür konzipierten Nadel ($m = 113,298 \text{ g}$, $d = 2,117 \text{ mm}$) und einem Gewicht von 113,389 g bestimmt.

Für die Messung wurden als Flüssigkeiten entweder 2,5% $\text{Na}_2\text{H}(\text{PO}_4)_2$ (bei $\text{Ca}_2\text{KaN}a(\text{PO}_4)_2$, +3% SiO_2 , +3% MgO , +4% SiO_2) oder 0,5 M Citronensäure in Kombination mit MCPA analog zu Kap. 3.4.1 (bei 4% SiO_2 , 5% SiO_2 , 6% SiO_2 , 9% SiO_2 , 12% SiO_2) untersucht. Die Zemente mit 2,5% Na_2HPO_4 wurden mit einem PLR von 2 g/ml angemischt, mit 0,5 M Citronensäure liegt das Verhältnis bei 1,5 g/ml. Mittels eines Spatels wurde eine homogene Zementpaste hergestellt, die anschließend in eine temperierte Edelstahlprobenform mit einer 12 x 3 mm großen Vertiefung gestrichen und mit einem Objektträger geglättet wurde. Ab dem Zeitpunkt des Anmischens wurde die Zeit gestoppt. Der Teller wurde ohne Verzögerung in die temperierte Feuchtigkeitskammer eingebracht, in definierten Abständen (im Bereich des potentiellen Abbindens im 30 s Takt) mit der Gilmore-Nadel für etwa drei Sekunden penetriert und circa 40°-60° von extern nach links gedreht. Der Zement galt als abgebunden, wenn mit einer Lupe mit fünf- bis zehnfacher Vergrößerung kein Nadelabdruck an der Oberfläche festzustellen war.

3.5 Bestimmung des pH-Werts

Der Verlauf des pH-Werts wurde während des Zementabbindens mit Hilfe eines pH-Meters (inoLab Level 2, WTW GmbH, Weilheim) über 1 h hinweg bestimmt. Vor der Messung muss das Gerät mit den Pufferlösungen mit pH 4, pH 7, pH 10 kalibriert werden. Mit einer pH-Sonde, bestehend aus einem von Kaliumchloridlösung umgebenen Draht, werden die Zementpasten gemessen. Die Ergebnisse wurden über einen im Gerät integrierten Drucker dokumentiert.

Die Zemente wurden analog der Herstellung der Probenkörper in Kap. 3.4.1 angemischt. Die flüssige Komponente war H_2O , $\text{Na}_2\text{H}(\text{PO}_4)_2$ oder 0,5 M Citronensäure in Kombination mit MCPA. Für die Messungen mit H_2O wurden nur ausgewählte Zemente analysiert. Hier sollte die Tendenz der pH-Wertveränderung dokumentiert werden. Die Zementpasten wurden auf einer Glasplatte angemischt, in eine Silikonform gestrichen und mit der Elektrode zum pH-Messen in Kontakt gebracht. In der ersten halben Stunde wurde jede Minute und in der letzten halben Stunde alle 5 min ein pH-Wert bei Raumtemperatur aufgezeichnet.

3.6 Rasterelektronenmikroskop (REM)

Die rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen der Proben erfolgten mit Hilfe eines REM DSM 940 (Fa. Zeiss, Oberkochen). Das Prinzip der Aufnahmen beruht auf einem Elektronenstrahl, der in einem bestimmten Muster über das Objekt geführt wird. Bei der Abrasterung der Objekt Oberfläche mit dem feingebündelten Elektronenstrahl werden Aufnahmen hohe Schärfentiefe erzeugt. Die Strahlen werden durch ein Magnetfeld (Magnetspulen) abgelenkt und gebündelt. Beim Auftreffen des Strahls auf der Probe werden die Elektronen abgebremst und geben ihre kinetische Energie an das Probenstück ab. Dabei werden Sekundärelektronen aus der Probenfläche gelöst, die als Signal auf Detektoren wirken. Der komplette Vorgang unterliegt einem Vakuum um Wechselwirkungen mit Atomen und Molekülen in der Luft zu vermeiden. Da im Rasterelektronenmikroskop nur leitende Oberflächen dargestellt werden können, müssen die Probenkörper mit einer Metallschicht bedampft werden^[107].

Zur Messung wurden die ausgehärteten und durch Druckfestigkeitsprüfung zerbrochenen Prüfkörper auf Aluminiumträger fixiert. Im Vakuum der Beschichtungs-

anlage des Typs K250 (Fa. Emitech, Ashford, England) erfolgte dann die Bedampfung der Proben mit Gold. Bei einer Beschleunigungsspannung von 20 kV werden die Proben bei 1000-, 3000- und 5000-facher Vergrößerung betrachtet.

3.7 Phasenanalyse durch Röntgendiffraktometrie (XRD)

Mit Hilfe der Röntgendiffraktometrie werden die polykristallinen Materialien durch Beugung von Röntgenstrahlung untersucht. Die Methode funktioniert auf Basis der Detektion von Beugungsereignissen in Verbindung mit einem bestimmten Einstrahlwinkels bei entsprechender Wellenlänge. Die Interaktion der Röntgenstrahlung mit dem atomaren Aufbau des Zementpulvers liefert in Kombination mit der Analyse-Software quantitative und qualitative Aussagen über die Phasenzusammensetzung und mikrostrukturelle Eigenschaften^[108]. In Abbildung 1 wird der generelle Aufbau des XRD-Geräts anschaulich dargestellt.

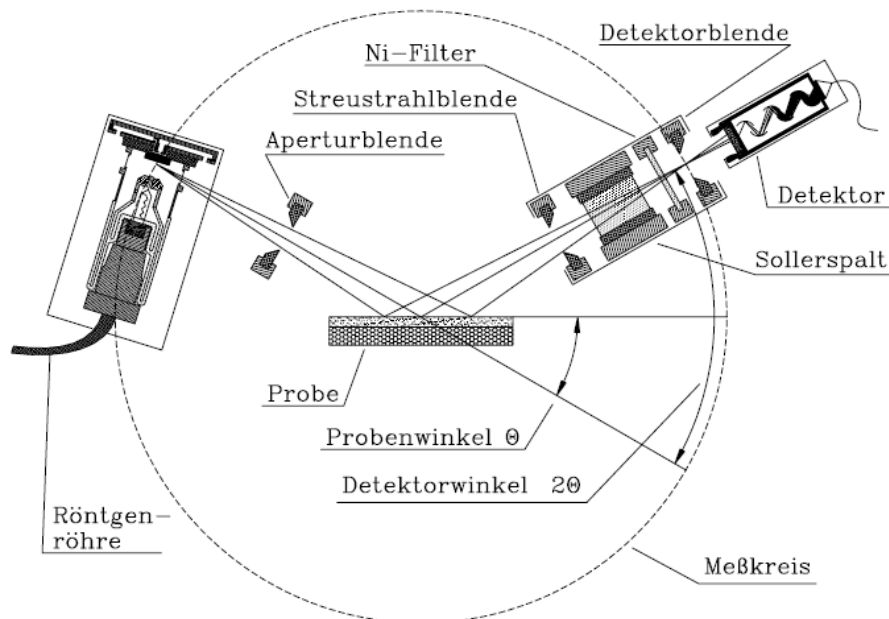


Abbildung 1: Prinzipieller Aufbau des Röntgendiffraktometers Siemens D5005^[108].

Die Phasenzusammensetzungen der hergestellten CP und deren ausgehärteter Zemente wurde mit einem Röntgendiffraktometer D5005 (Fa. Siemens, Karlsruhe) bei einer Kathodenspannung von 40 kV und einer Stromstärke von 40 mA bestimmt. Mit Hilfe

der Software DIFFRAC plus (Fa. Siemens, Karlsruhe) konnten die Messungen ausgewertet werden. Die Diffraktogramme wurden im Messbereich von 0° - 40° mit einer Aufnahmegeschwindigkeit von 1,5 s/step und einer Schrittweite von $0,02^{\circ}$ aufgenommen.

Die hergestellten Zemente wurden als Rohpulver wie auch im abgebundenen Zustand untersucht. Abgebundene Zemente wurden analog zu Kapitel 3.4.1 hergestellt. Dabei wurden die Probenkörper nach der Aushärtung für zwölf Stunden bei 37°C getrocknet und mit Hilfe eines Porzellanmörser zerkleinert. Die entstandenen Pulver und die Rohpulver wurden auf einem Probenteller mit einer Glasplatte glatt gepresst und in das XRD eingespannt. Zur Bestimmung der Phasenzusammensetzung der Proben wurde das erhaltene Beugungsmuster mit den Referenzmustern von β -TCP (PDF-Nr. 09-0169), Bruschit (PDF-Nr. 09-0077), HA (PDF Nr. 09-0432) und Cristobalit (PDF Nr. 39-1425) verglichen. Die PDF-Nummern entstammen dem ICDD (International Centre for Diffraction Data)^[109].

4 Ergebnisse

Zur Beurteilung der Materialeigenschaften wurde das Aushärteverhalten hinsichtlich verschiedener Herstellungs- und Versuchsparameter systematisch untersucht. Im Fokus der Ergebnisse stand besonders die Bildung von HA und deren Beeinflussung durch Parameter wie Mahldauer/Partikelgröße, Additive, Sintertemperatur, flüssige Phase und Herstellung/ Lagerung der Prüfkörper.

4.1 Partikelgrößenanalyse der Zementpulver

Nach der Sinterung wurden die Sinterkuchen mittels Mörser und Pistill zu Pulver zerkleinert und gesiebt ($< 355 \mu\text{m}$). Zur Messung der Partikelgröße werden sie in Isopropanol gelöst und anschließend für 15 min ins Ultraschallbad gelegt, um Agglomerate zu vermeiden. Die Werte der Zementpulver ohne mechanische Aktivierung zeigen eine breite Spanne und bewegen sich in einem Bereich zwischen $12,9 \pm 0,4 \mu\text{m}$ und $28,4 \pm 0,65 \mu\text{m}$. Da alle Rohpulver gleich behandelt wurden, müsste die Partikelgröße nur von den Materialeigenschaften abhängen. Es ist allerdings keine Tendenz in Abhängigkeit der Materialzusammensetzung zu erkennen. Der Grund dafür liegt im manuellen Zerkleinerungsverfahren. Standardisierte vergleichbare Ergebnisse sind nur bedingt reproduzierbar.

Nach Gbureck *et al.* ist für das Abbinden des $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ -Zements eine Partikelgröße (D_{50}) zwischen $3,32 \mu\text{m}$ und $0,80 \mu\text{m}$ notwendig^[24]. Dafür werden die Pulver nach dem Sintern und dem manuellen Vorzerkleinern (siehe oben) für 24 h in der Kugelplanetenmühle nass gemahlen. Die dadurch entstandenen mittleren Partikelgrößen der aktivierten Pulver sind in Tabelle 4 aufgetragen. Die Partikelgrößen bei $1050 \text{ }^\circ\text{C}$ sind geringfügig kleiner als bei $1500 \text{ }^\circ\text{C}$. Trotz unterschiedlicher Temperierung liegt die mittlere Partikelgröße nach mechanischer Aktivierung in beiden Fällen immer unter zwei μm und damit im gleichen Bereich (Tabelle 4).

In Abbildung 2 sind exemplarisch die Partikelgrößenverteilungen der gemahlenden $1050 \text{ }^\circ\text{C}$ -Rohpulver ohne, mit 5% SiO_2 - und mit 12% SiO_2 -Zusatz dargestellt. Hier ist ein deutlicher Trend zu erkennen. Im undotierten Zustand ist eine relativ breite Gauß'sche Verteilungskurve zu erkennen (Abbildung 2). Das bedeutet, dass die Probe auch viele Partikel enthält, die nicht dem mittleren Partikelgrößenwert von

4 Ergebnisse

1,33 ± 0,19 µm entsprechen. Mit steigender SiO₂-Dotierung im Bereich von 4%-6% SiO₂ zeigt sich eine bimodale Verteilung. Dominant sind in der Messung die zwei Partikelgrößen mit etwa 0,75 µm und 5,2 µm. Dabei besitzen mehr Partikel den kleineren Wert. Mit 9% und 12% Silizium-Zusatz verschiebt sich die Kurve komplett zu diesem kleineren Wert und zeigt eine Normalverteilung mit geringer Streubreite. Die meisten Partikel sind ähnlich groß, bei einer mittleren Partikelgröße von 0,75 ± 0,18 µm. Die nicht abgebildeten Kurven der dazwischenliegenden SiO₂-Dotierungen (3%, 4%, 6%, 9%) fügen sich als Übergang zwischen die angezeigten Kurven ein. Nur bei den Rohpulvern mit der Sintertemperatur von 1050 °C ist dies zu erkennen.

Die Kurven der 1500 °C-Rohpulver haben alle eine ähnliche Partikelgrößenverteilung, unabhängig von der Dotierung. Analog zu den undotierten 1050 °C-Rohpulvern weisen die 1500 °C-Rohpulver Gauß'sche Verteilungskurven auf. Da keine Metalloxid-Dotierung höher als 6% bei den 1500°C-Rohpulvern vorliegt, ist keine vergleichbare Abnahme der Streubreite der Normalverteilung wie bei 12% SiO₂ zu erkennen. Ebenso zeigt sich keine bimodale Verteilung bei 4%-6% SiO₂.

Tabelle 4: Mittlere Partikelgröße der Zementpulver ungemahlen und nach 24 h mechanischer Aktivierung bei verschiedenen Sintertemperaturen.

| Zementpulver | D ₅₀ [µm] ungemahlen | | D ₅₀ [µm] 24 h gemahlen | |
|---|---------------------------------|--------------|------------------------------------|-------------|
| | 1050 °C | 1500 °C | 1050 °C | 1500 °C |
| Ca ₂ KNa(PO ₄) ₂ | 15,23 ± 0,21 | 12,90 ± 0,40 | 1,33 ± 0,19 | 1,74 ± 0,13 |
| Ca ₂ KNa(PO ₄) ₂ + 3% SiO ₂ | 23,32 ± 0,44 | 27,45 ± 0,24 | 1,52 ± 0,11 | 1,61 ± 0,15 |
| Ca ₂ KNa(PO ₄) ₂ + 4% SiO ₂ | 22,24 ± 0,92 | n.b. | 1,49 ± 0,09 | n.b. |
| Ca ₂ KNa(PO ₄) ₂ + 5% SiO ₂ | 20,92 ± 0,33 | n.b. | 1,55 ± 0,05 | n.b. |
| Ca ₂ KNa(PO ₄) ₂ + 6% SiO ₂ | 20,90 ± 0,12 | 14,60 ± 0,23 | 1,11 ± 0,21 | 1,98 ± 0,09 |
| Ca ₂ KNa(PO ₄) ₂ + 9% SiO ₂ | 18,54 ± 0,42 | n.b. | 0,83 ± 0,14 | n.b. |
| Ca ₂ KNa(PO ₄) ₂ + 12% SiO ₂ | 16,12 ± 0,54 | n.b. | 0,75 ± 0,18 | n.b. |
| Ca ₂ KNa(PO ₄) ₂ + 3% MgO | 23,13 ± 0,12 | 28,40 ± 0,65 | 1,71 ± 0,38 | 1,85 ± 0,20 |
| Ca ₂ KNa(PO ₄) ₂ + 6% MgO | 14,33 ± 0,35 | 20,78 ± 0,29 | 1,48 ± 0,54 | 1,51 ± 0,23 |

n.b.= nicht bestimmt

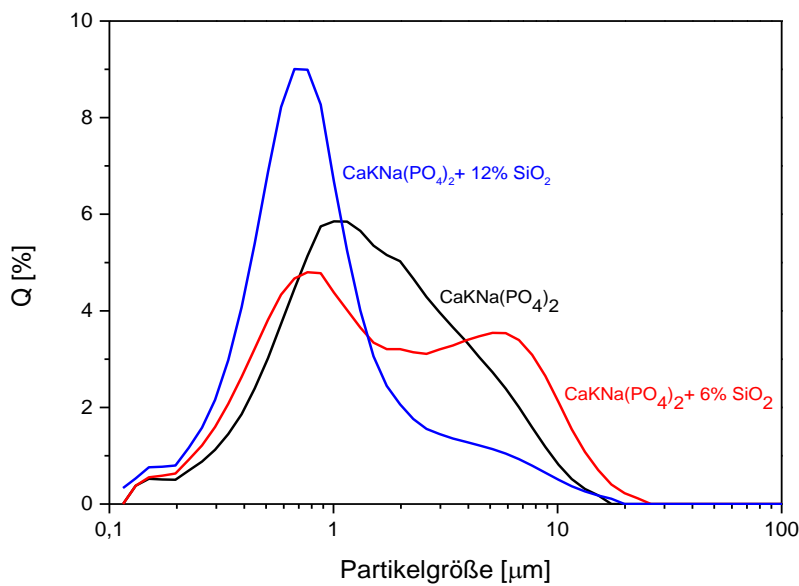


Abbildung 2: Partikelgrößenverteilung der 24 h gemahlene $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ -Pulver ohne, mit 5 % und mit 10 % SiO_2 , welche bei 1050 °C thermisch behandelt wurden.

4.2 Initiale Abbindezeit der Calciumphosphatzemente

Die Abbindezeit (setting time, ST) beschreibt die Zeitspanne zwischen Anmischen und Aushärten des Zements. Zur Bestimmung dieser Zeit wird mittels der Penetrationsmethode nach Gilmore eine Nadel auf die Zementpaste abgesenkt. Es wird die Zeitspanne analysiert, über die ein Nadelabdruck auf der Paste visuell erkennbar ist. Um die Verdunstung der flüssigen Phase aus der Zementpaste zu vermeiden, wird der Gilmore-needle-Test in einer klimatisierten Kammer mit mehr als 90% Luftfeuchtigkeit durchgeführt. Jede Zementformulierung wurde dreimal gemessen. Die erhaltenen Abbindezeiten der Zemente, welche mit 2,5% Na_2HPO_4 -Lösung unter einem PLR von 2 g/ml angemischt wurden, sind in Tabelle 5 dargestellt. 6 % MgO , 9% und 12% SiO_2 -Zusatz ergaben in der Messung keine Werte. Es kam zu keinem vollständigen Abbinden der Zemente. Aufgrund des fehlenden Aushärtens war immer einen Nadelabdruck zu sehen.

4 Ergebnisse

Tabelle 5: Abbindezeit (ST) nach 24 h Mahlung nach Zugabe von Na_2HPO_4 bei einem PLR-Verhältnis von 2 g/ml im Vergleich zu MCPA und 0,5 M Citronensäure und einem PLR-Verhältnis von 1,5 g/ml.

| | Na_2HPO_4 (PLR = 2 g/ml) | | MCPA + 0,5 M Citronen-säure (PLR= 1,5 g/ml) |
|--|--|---|---|
| $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ mit Zusatz | ST[min]der 1050 °C-Zemente | ST[min] der 1500 °C-Zemente | ST[min] der 1050 °C-Zemente |
| 0% SiO_2 | $7,50 \pm 0,73$ | $6,50 \pm 0,76$ | $2,25 \pm 0,76$ |
| 3% SiO_2 | $15,50 \pm 0,32$ | $10,25 \pm 1,75$ | $2,50 \pm 0,33$ |
| 4% SiO_2 | $15,75 \pm 1,30$ | n.b. | n.b. |
| 5% SiO_2 | $16,50 \pm 1,04$ | n.b. | n.b. |
| 6% SiO_2 | $20,00 \pm 1,00$ | $11,30 \pm 1,30$ | $3,25 \pm 0,28$ |
| 9% SiO_2 | n.m. | n.b. | $17,00 \pm 0,43$ |
| 12% SiO_2 | n.m. | n.b. | $25,50 \pm 0,76$ |
| 3% MgO | $15,75 \pm 0,76$ | $10,80 \pm 0,33$ | n.m. |
| 6% MgO | n.m. | n.m. | n.m. |

n.b. = nicht bestimmt

n.m. = nicht messbar/ kein Abbinden erkennbar

Beim Vergleich der Werte in Tabelle 5 wird deutlich, dass die Abbindezeit mit Additiv auf 20 ± 1 min (1050 °C) bzw. $11,3 \pm 1,3$ min (1500 °C) mit 6% Additiv ansteigt. Ab einer Konzentration von 6% binden weder die MgO - noch die SiO_2 -dotierten Zemente ab. Die initiale Abbindezeit ist bei 1500 °C stets kürzer als bei 1050 °C. Zwischen der Art der Additive ist kein Unterschied erkennbar. In einem zusätzlichen Handversuch banden die ungemahlene Zementpulver mit Additivzusätzen über 6% weder mit 2,5% Na_2HPO_4 -Lösung, Reinstwasser noch mit Citronensäure (0,1 M und 0,5 M) ab.

Da bei höheren Metalloxid-Dotierungen ein vollständiges Abbinden mit 2,5% Na_2HPO_4 -Lösung nicht möglich war, wurden die Zemente alternativ mit MCPA und 0,5 M Citronensäure angemischt. Die erhaltenen Abbindezeiten sind in Tabelle 5 aufgelistet. Der Abbindeprozess verlief wesentlich rascher. Bei 4 % SiO_2 ist der Zement bereits nach $2,25 \pm 0,76$ min völlig ausgehärtet. Der Grund hierfür liegt in der Reaktion zu Brushit. Ein Umbruch ist zwischen 6% und 9% SiO_2 zu erkennen. Hier verlängert sich die Abbindezeit um mehr als das fünffache auf maximal $25,5 \pm 0,76$ min. Der Versuch, die $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ -Pulver ohne Dotierung und mit 3% SiO_2 - Anteil mit MCPA und 0,5 M Citronensäure bei PLR 2 g/ml abzubinden, blieb erfolglos. Aufgrund der 24-stündigen Mahlung sind die Pulver hochreaktiv und verklumpen sofort beim Anmischen. Die Abbindezeit liegt hier im Sekundenbereich.

4.3 pH-Wert- Verlauf

Nachdem die Zementpulver entweder mit einer basischen (2,5% Na_2HPO_4 -Lösung), neutralen (H_2O) oder sauren Lösung (0,5 M Citronensäure) versetzt wurden, erfolgte eine 60-minütige pH-Wert-Messung. Jede Messung wurde dreifach ausgeführt.

Beim Zusatz von 2,5% Na_2HPO_4 -Lösung verläuft der pH-Wert durchgehend im basischen Bereich. Beide Sintertemperaturen zeigen einen ähnlichen Verlauf: Nach dem Anmischen von $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ erfolgt ein rascher pH-Anstieg, der sich nach dem Abbinden auf ein gleichbleibendes Plateau einpendelt (Abbildung 3). Korrelierend zur verlängerten Abbindezeit der 1050 °C- Zemente wird hier der Plateauwert später erreicht als bei 1500 °C. Ein weiterer Unterschied der Temperaturen ist der maximale pH-Wert des undotierten $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$. Bei 1050 °C liegt dieser bei $11,38 \pm 0,11$, bei 1500 °C bei $10,39 \pm 0,09$. Bezüglich der Additive ist der Verlauf bei 1050 °C mit SiO_2 -Zusatz saurer, mit 6% MgO alkalischer als das Referenzmaterial (Abb. 3a). Bei 1500 °C ist die gleiche Tendenz der Additive zu erkennen (Abb. 3b).

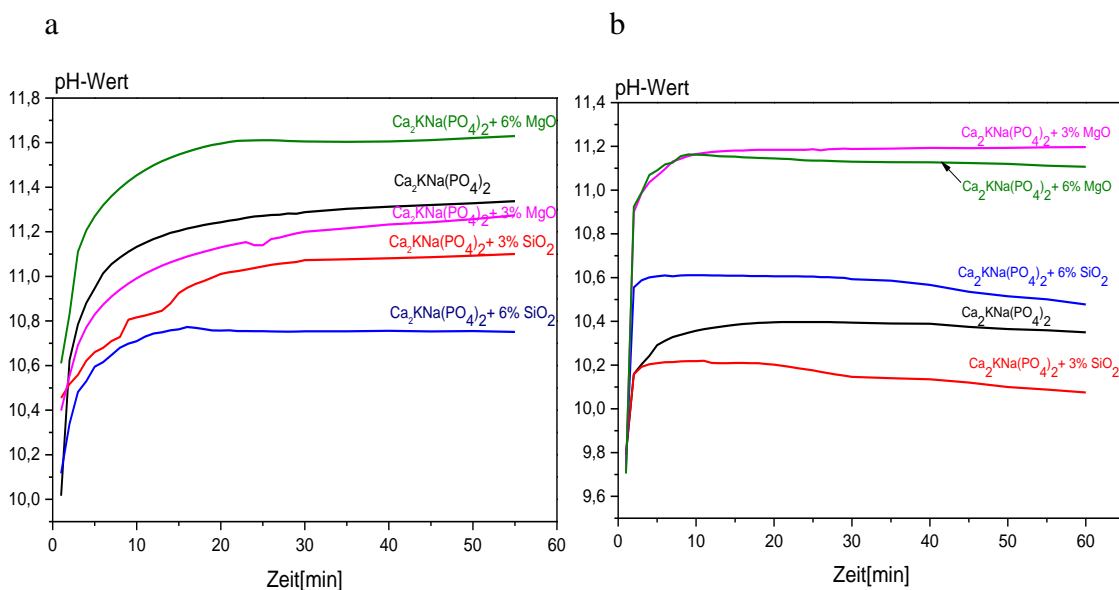


Abbildung 3: pH-Wert-Verlauf (60 min) nach Zugabe von 2,5 % Na_2HPO_4 -Lösung mit einem PLR von 2 g/ml, a) Sintertemperatur 1050°C, b) Sintertemperatur 1500 °C.

Beim Zusatz von Reinstwasser sind die pH-Wert-Verläufe annähernd identisch gegenüber denen mit Na_2HPO_4 -Zusatz. Die pH-Maxima der verschiedenen Zemente mit H_2O haben höchstens eine Abweichung von 0,2 zu denen mit 2,5% Na_2HPO_4 -Lösung.

4 Ergebnisse

Bei Zusatz von 0,5 M Citronensäure in Verbindung mit MCPA liegen die pH-Wert-Verläufe deutlich im sauren Bereich (Abbildung 3c). Ähnlich wie nach dem Zusatz von 2,5% Na_2HPO_4 -Lösung, erreichen die Pasten ein pH-Plateau nach dem Abbinden. Es sind keine nennenswerten Unterschiede im Verlauf der Kurven zwischen 1050 °C und 1500 °C zu erkennen, deswegen sind in Abbildung 3c lediglich die pH-Verläufe der 1050 °C-Zemente dargestellt. Mit steigendem SiO_2 -Gehalt sinkt der pH-Wert im Vergleich zum Referenzmaterial $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ von $4,61 \pm 0,08$ auf $2,48 \pm 0,09$ bei 12% SiO_2 -Zusatz. Bei zunehmendem MgO-Gehalt steigt der pH-Wert kontinuierlich ins Alkalische. Beim Abbinden der Pulver mit 0,1 M Citronensäure ohne MCPA zeigt sich das gleiche Verhalten der Kurven bei SiO_2 bzw. MgO-Zusatz. Ohne MCPA bindet der Zement nicht zu Bruschit ab und der pH-Wert liegt im Alkalischen. Als pH-Maximum konnte dabei 9,54 bei $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ festgestellt werden.

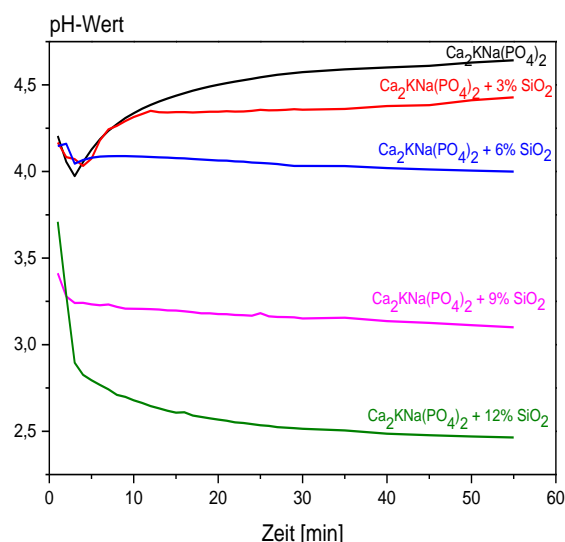


Abbildung 3c: pH-Wert-Verlauf (60 min) nach Zugabe von 0,5 M Citronensäure und MCPA mit einem PLR von 1,5 g/ml, Sintertemperatur 1050°C.

4.5 Druckfestigkeit der Zemente

Ziel war es, die mechanischen Eigenschaften in Abhängigkeit verschiedener Faktoren wie Sintertemperatur, Art bzw. Menge der Metalloxid-Dotierung, Lagerung, Verdichtung, Mahldauer und Zugabe einer flüssigen Phase zu untersuchen. Unabhängig dieser Faktoren waren die Prüfkörper sehr instabil. Schon während der Herstellung fiel der schlechte Verbund auf. Auch nach 24-stündiger Lagerung im Wasserbad bei 37 °C war es schwierig, die Prüfkörper unversehrt für die Druckprüfung vorzubereiten. Alle Druckfestigkeiten liegen in einem sehr engen Bereich von 0 bis circa 4 MPa. Zudem

sind die Standardabweichungen meist sehr hoch. So konnten hier keine eindeutigen Aussagen getroffen, sondern nur leichte Tendenzen festgestellt werden.

Die Druckfestigkeiten ohne Metalloxid waren nach Zugabe von 2,5% Na_2HPO_4 -Lösung bei 1050 °C (Tabelle 6) und 1500 °C (Tabelle 7) etwa gleich (circa zwei MPa). Bei einer Metalloxid-Dotierung verhielten sich beide Zemente jedoch entgegengesetzt. Die Druckfestigkeit der 1050 °C-Zemente steigt bei niedriger SiO_2 -Dotierung bis zu einem Wert von $3,73 \pm 0,87$ MPa (5% SiO_2) an. Diese Druckfestigkeitssteigerung schlägt ab einem höheren SiO_2 -Gehalt jedoch um. Ab einer Dotierung von 6% SiO_2 sinkt sie stark ab, bis sie bei 12% SiO_2 schließlich einen Wert von $0,36 \pm 0,1$ MPa erreicht. Bei den 1500 °C-Zementen führen alle SiO_2 -Dotierungen zu einer Verminderung der mechanischen Druckfestigkeiten. Unabhängig von der Temperierung nimmt die mechanische Druckfestigkeit bei MgO-Dotierung in allen Fällen ab. Die Reduktion der Festigkeit mit MgO zeigt sich bei 1500 °C jedoch drastischer (Tabelle 7). Hier sinkt der Wert von $2,32 \pm 0,88$ MPa im undotierten Zustand auf $0,3 \pm 0,22$ MPa mit 3% MgO. Bei 1050 °C reduziert sich die Festigkeit lediglich von $1,97 \pm 0,79$ MPa im undotierten Zustand auf $1,1 \pm 0,42$ MPa (Tabelle 6). Generell kann festgestellt werden, dass, ausgenommen bei niedriger SiO_2 -Dotierung bei 1050 °C, eine Metalloxid-Dotierung immer zu einer Druckfestigkeitsabnahme führt.

Der Einfluss der flüssigen Phase zeigt sich im Fall des 1050 °C-Zements deutlich. Mit 2,5% Na_2HPO_4 -Lösung lassen sich vergleichsweise die höchsten Druckfestigkeiten von maximal $3,73 \pm 0,87$ MPa bei 5% SiO_2 erreichen (Tabelle 6). Mit H_2O und 0,1 M Citronensäure konnten diese Druckfestigkeiten nicht erreicht werden. Hier liegen die Werte von $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2 + 5\% \text{SiO}_2$ mit Reinstwasser bei $2,65 \pm 0,75$ MPa und mit 0,1 M Citronensäure bei $2,01 \pm 0,87$ MPa. Aufgrund dieser Festigkeitsreduktion wurden die flüssigen Phasen bei den 1500 °C-Zementen nicht mehr in Erwägung gezogen. Bei der Verwendung von 0,5 M Citronensäure in Verbindung mit MCPA war während der Prüfkörperherstellung auffällig, dass die Zemente eine inhomogene Paste mit schlechter Verarbeitbarkeit bildeten. Besonders bei niedriger Metalloxid-Dotierung sowie bei MgO-Zusatz konnten keine geeigneten Prüfkörper auf Grund des sofortigen Verklumpens der Paste hergestellt und mechanisch geprüft werden. Im Vergleich zu 2,5% Na_2HPO_4 -Lösung konnten die Zemente mit 5% SiO_2 -Dotierung nur etwa ein

Drittel der Druckfestigkeit mit MCPA und 0,5 M Citronensäure erreichen. Dieser Wert von $1,33 \pm 0,41$ MPa wurde jedoch bei einem PLR von 1,5 g/ml gemessen. Somit ist ein direkter Vergleich fragwürdig, da das Pulver-Flüssigkeits-Verhältnis der Zemente ausschlaggebend für deren Festigkeiten ist. Wenn das Pulver-Flüssigkeits-Verhältnis klein ist, wird beim Abbinden mehr Flüssigkeit zwischen die Calciumphosphatpartikel gebunden und die Porosität steigt. Bei hoher Porosität sinkt die Druckfestigkeit^[110]. Bei höheren Dotierungen sinken die Druckfestigkeiten ähnlich wie mit 2,5% Na₂HPO₄-Lösung ab. Somit erreichen die Zemente mit 12% SiO₂ mit MCPA und 0,5 M Citronensäure nur noch Werte von $0,68 \pm 0,15$ MPa.

Weitere Faktoren, die Auswirkung auf die Druckfestigkeit haben, sind die Lagerung und die Herstellungstechnik der Prüfkörper. Diese Parameter werden in Studien oft ungenau beschrieben, wodurch ein Vergleich der Ergebnisse erschwert wird. Zur Festigkeitssteigerung wurden die Probenkörper vier Wochen in 0,1 M TRIS-HCL-Lösung gelagert. Hierzu wurde die Lösung wöchentlich erneuert. Beispielfhaft wurde dies mit der Zementformulierung Ca₂KNa(PO₄)₂ + 3% MgO mit 2,5% Na₂HPO₄-Lösung und Reinstwasser durchgeführt. Durch die Einlagerung konnte die Druckfestigkeit von $1,10 \pm 0,42$ MPa auf $2,04 \pm 0,62$ MPa nach vier Wochen TRIS-HCL-Lösung verbessern werden. Mit Reinstwasser anstatt 2,5% Na₂HPO₄-Lösung erhöht sich die Festigkeit analog von $0,68 \pm 0,15$ MPa auf $0,9 \pm 0,51$ MPa nach der Einlagerung. Dies bestätigt das bessere Abbinden der Zemente mit 2,5% Na₂HPO₄-Lösung als mit H₂O. Bezüglich der Herstellungstechnik wurde neben der gewöhnlichen Prüfkörperfertigung mittels Silikonformen die Verdichtungsmethode genutzt. Dabei entstanden Grünlinge aus 1g Ca₂KNa(PO₄)₂ + 3%MgO-Pulver, die mit einer Kraft von 25 N für 30 s belastet wurden. Die so hergestellten Zylinder wurden in 0,1 M Citronensäure für 1 h gelegt. Sie erreichten Druckfestigkeiten von $8,04 \pm 1,3$ MPa waren weitaus stabiler als die Referenz mit $0,99 \pm 0,18$ MPa (Tabelle 6).

4 Ergebnisse

Tabelle 6: Abgebundene Zemente mit verschiedenen flüssigen Phasen mit einem PLR 2 g/ml, Sintertemperatur 1050 °C, 24h nass gemahlen, 24 h Aushärtung im Wasserbad.

| | Druckfestigkeit [MPa] nach Zugabe von | | | |
|--|--|--------------|--------------------|-------------------------------------|
| | 2,5%Na ₂ HPO ₄ -Lösung | Reinstwasser | 0,1M Citronensäure | 0,5M Citronensäure + MCPA (PLR 1,5) |
| Ca ₂ KNa(PO ₄) ₂ | 1,97 ± 0,79 | 1,20 ± 0,50 | 0,80 ± 0,12 | n.m. |
| + 3 % SiO ₂ | 2,79 ± 1,16 | 2,58 ± 0,94 | 1,86 ± 1,12 | n.m. |
| + 4 % SiO ₂ | 3,44 ± 1,51 | 2,64 ± 0,32 | 1,97 ± 0,88 | n.m. |
| + 5 % SiO ₂ | 3,73 ± 0,87 | 2,65 ± 0,75 | 2,01 ± 0,87 | 1,33 ± 0,41 |
| + 6 % SiO ₂ | 1,88 ± 0,42 | 1,65 ± 0,89 | 1,45 ± 1,03 | 1,79 ± 0,38 |
| + 9 % SiO ₂ | 0,58 ± 0,13 | 0,73 ± 0,23 | 0,40 ± 0,15 | 1,88 ± 0,73 |
| + 12% SiO ₂ | 0,36 ± 0,10 | 0,41 ± 0,21 | 0,33 ± 0,27 | 0,68 ± 0,15 |
| + 3 % MgO | 1,10 ± 0,42 | 0,68 ± 0,15 | 0,99 ± 0,18 | n.m. |
| + 6 % MgO | 1,88 ± 0,42 | 0,57 ± 0,23 | 0,49 ± 0,20 | n.m. |

n.m.: nicht messbar

Tabelle 7: Abgebundene Zemente mit 2,5% Na₂HPO₄-Lösung mit einem PLR 2 g/ml, Sintertemperatur 1500 °C, 24h nass gemahlen, 24 h Aushärtung im Wasserbad.

| | Druckfestigkeit[MPa] |
|--|-----------------------------|
| Ca ₂ KNa(PO ₄) ₂ | 2,32 ± 0,88 |
| + 3 % SiO ₂ | 0,29 ± 0,10 |
| + 6 % SiO ₂ | 0,59 ± 0,51 |
| + 3 % MgO | 0,30 ± 0,22 |
| + 6 % MgO | 0,55 ± 0,20 |

4.6 Mikrostruktur der Zemente

In den Abbildungen 4 und 5 sind Rasterelektronenmikroskop (REM)-Aufnahmen der Bruchflächen der Zementprüfkörper aus dem Druckversuch dargestellt. Die Aufnahmen wurden bei verschiedenen Vergrößerungen angefertigt, zum einheitlichen Vergleich erfolgt die Analyse bei 3000-facher Vergrößerung.

Abbildung 4 zeigt die Zementgefüge, welche mit 2,5%iger Na₂HPO₄-Lösung abgebunden wurden. Die Zementpulver wurden bei 1050 °C gesintert und mit unterschiedlichen SiO₂-Gehältern versetzt. Bei einer 3000-fachen Vergrößerung ist eine feine mikroporöse Zementstruktur zu erkennen. Die amorphe Phase aus unregelmäßig geformten Partikeln beinhaltet zum Teil Agglomerate des unabgebundenen Pulvers (Abb.4 a, b, c). Zwischen den verschiedenen SiO₂-Anteilen ist kein signifikanter Unter-

schied sichtbar. Jedoch ist eine leichte Abnahme der Korngröße von etwa $1\mu\text{m}$ bei siliziumfreien $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ auf $0,1\text{-}0,5\mu\text{m}$ bei höheren SiO_2 -Anteilen (5%, 6%) zu erkennen. Die Morphologie der $1500\text{ }^\circ\text{C}$ -temperierten Zemente (siehe Anhang A) ist sehr ähnlich zu den gezeigten $1050\text{ }^\circ\text{C}$ -Zementen. Gleichmaßen verhält es sich bei einer Beimischung von MgO (siehe Anhang B, C). Hier zeigt sich auch ein einheitliches amorphes Gefüge bei $1050\text{ }^\circ\text{C}$ und $1500\text{ }^\circ\text{C}$, das bei 6% MgO etwas feinkörniger erscheint. Bei beiden Metalloxid-Dotierungen ergibt sich eine leichte Abnahme der Korngröße mit Zunahme der amorphen Phase bei steigender Additiven-Konzentration.

Für die $1050\text{ }^\circ\text{C}$ -Zemente wurde zudem das Abbinden in Verbindung mit MCPA und $0,1\text{ M}$ Citronensäure getestet. Hierbei zeigen sich bei 3000-fachen Vergrößerung einzelne plättchenartige, monokline Kristalle, die abhängig des Siliziumgehalts stark in ihrer Größe variieren. Mit dem SiO_2 -Gehalt von 4% und 9% sind sehr dominante, große und glatte Kristalle in einer Größenordnung zwischen $8\text{ }\mu\text{m} \times 5\text{ }\mu\text{m}$ (4% SiO_2) bis zu $26\text{ }\mu\text{m} \times 12\text{ }\mu\text{m}$ (9% SiO_2) erkennbar. Bei einem 5% SiO_2 -Gehalt ist lediglich eine feine polykristalline Phase mit Kristallen, die nicht länger als $1,5\text{ }\mu\text{m}$ sind, auffällig (Abb. 5b). Mit 6% und 12% SiO_2 bewegen sich die Kristallgrößen in einem mittleren Bereich mit einer Länge von circa $3,5\text{ }\mu\text{m}$ (Abb. 5c,d). In allen Proben mit MCPA treten die Kristalle als Agglomerate stellenweise und häufchenartig auf und werden von amorphem Gefüge umgeben.

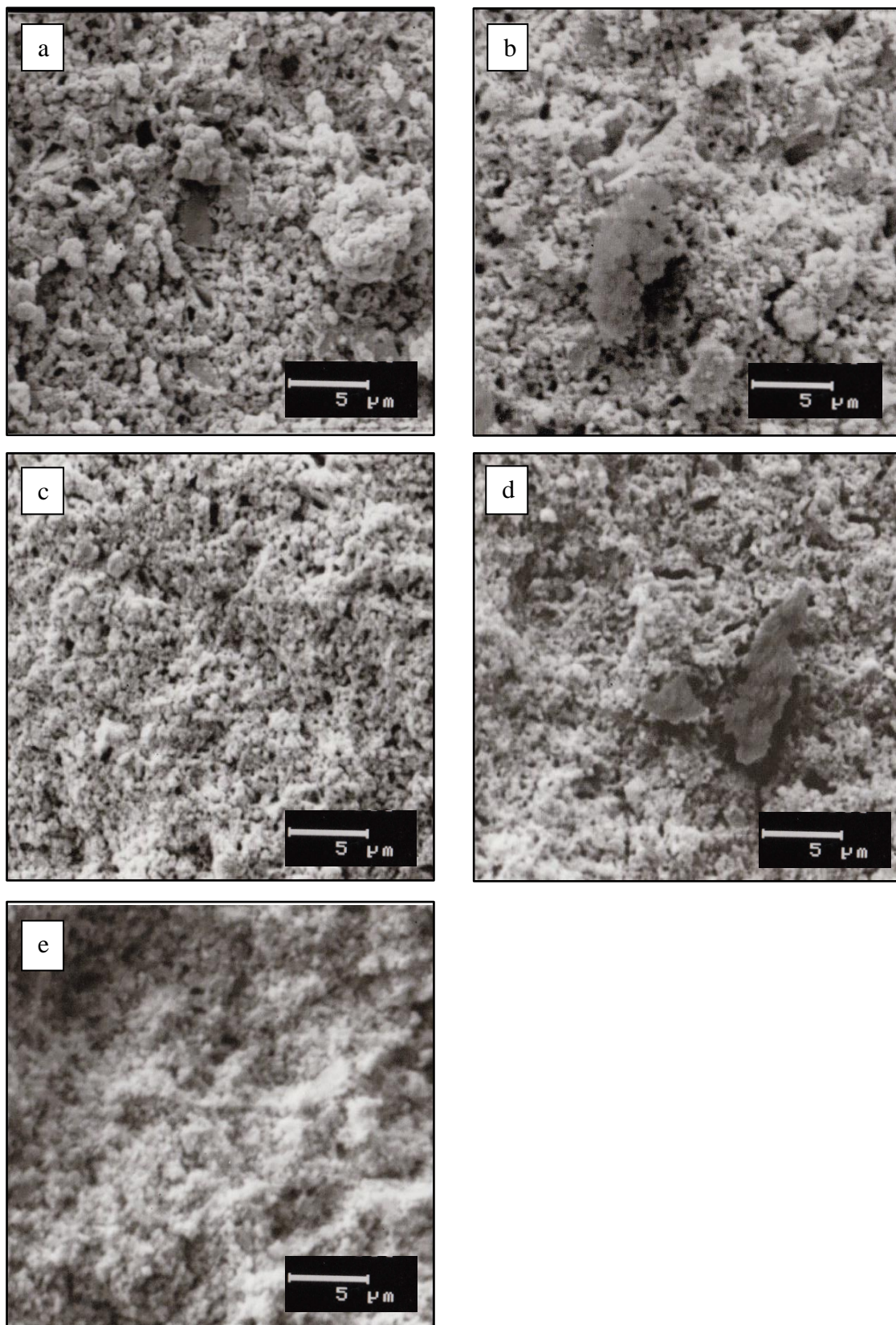


Abbildung 4: $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ mit unterschiedlichen SiO_2 -Gehalt nach Abbinden mit 2,5% Na_2HPO_4 -Lösung, Sintertemperatur 1050 °C, 24 h gemahlen, a) ohne SiO_2 b) +3% SiO_2 c) +4% SiO_2 d) +5% SiO_2 e) +6% SiO_2 .

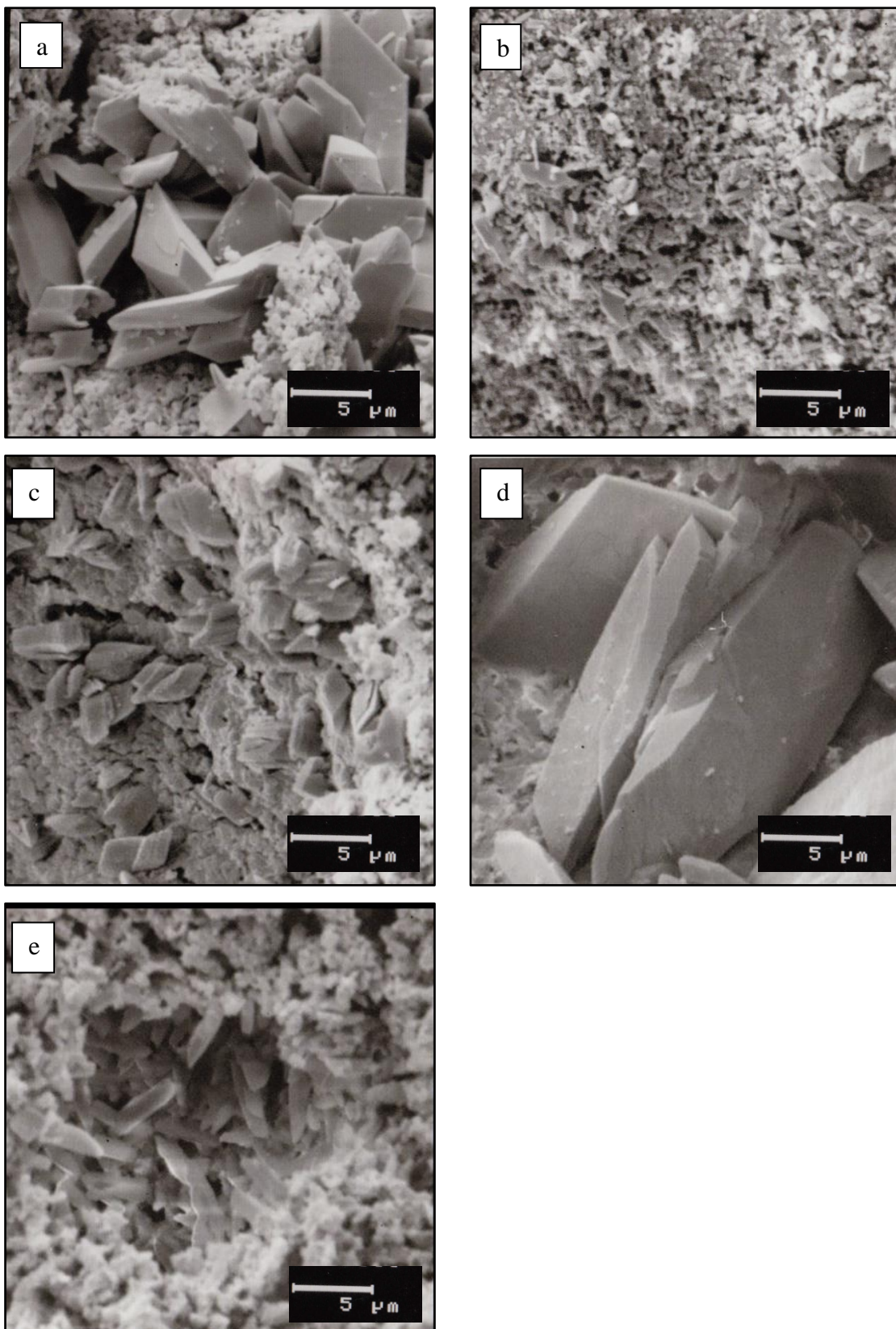


Abbildung 5: $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ mit unterschiedlichen SiO_2 -Gehalt nach Abbinden mit MCPA und 0,1 mol Citronensäure, Sintertemperatur $1050\text{ }^\circ\text{C}$, 24 h gemahlen, a) + 4% SiO_2 b) +5% SiO_2 c) +6% SiO_2 d) +9% SiO_2 e) +12% SiO_2 ,

4.7 Phasenzusammensetzung der Zemente

Die Abbildungen 6 bis 8 zeigen die Röntgendiffraktogramme der $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ -Zemente in Verbindung mit unterschiedlichen Parametern. Zur Bestimmung der qualitativen Phasenzusammensetzung wurden die Beugungsmuster der Proben mit den Referenzmustern von β -TCP (PDF-Nr. 09-0169), Bruschit (PDF-Nr. 09-0077), HA (PDF Nr. 09-0432) und Cristobalit (PDF Nr. 39-1425) verglichen. Die PDF (Powder-Diffraction-File)-Nummern wurden der ICDD-Datenbank entnommen^[109]. Die Datenbank weist kein Referenzmuster für die alkali-dotierten CP mit der Summenformel $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ auf. Hierfür wurde ein Vergleich zum analog hergestellten Zementpulver aus den Studien von Berger *et al.* und Gbureck *et al.* herangezogen^[17, 24]. Die Beschriftung der Abbildungen folgt der Nomenklatur mit dem Farbregister nach Tabelle 8.

Tabelle 8: Legende der eingezeichneten XRD-Peaks mit den zugehörigen PDF-Nummern

| | a (schwarz) | b (grün) | c (pink) | d (orange) | e (olivgrün) |
|-------------------|--|-----------------|-----------------|-------------------|---------------------|
| PDF-Nummer | | 09-0169 | 09-0077 | 39-1425 | 09-0077 |
| CP | $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ | β -TCP | HA | Cristobalit | Bruschit |

In Abbildung 6 sind die CP mit unterschiedlichem SiO_2 -Gehalt dargestellt, die bei 1050 °C gesintert wurden. Die Rohpulver vor dem Abbinden (Abb. 6a) zeigen bei niedrigerem Siliziumanteil (bis 4%) das typische Beugungsmuster des $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$. Dabei sind vier signifikante Peaks zu erkennen: 2 kleinere bei 22,5° und 24,5°, 2 größere bei 31,2° und 33,2°. Diese Beugungsreflexe sind bei reinem $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ am deutlichsten. Mit steigendem SiO_2 -Gehalt vermindern sich diese. Ab einer 4%-igen SiO_2 -Beimischung verändert sich das Beugungsmuster in Richtung β -TCP, bis es schließlich bei 6%-12% SiO_2 vollkommen die Reflexe des β -TCP aufweist. Bei allen Abbildungen mit Siliziumanteilen (Abb. 6 und 7) ist zudem Cristobalit zu erkennen. Dessen Peak bei 22° steigt proportional zum SiO_2 -Gehalt des Zementes.

Die Phasendiagramme der Produkte nach dem Abbinden mit 2,5%-iger Na_2HPO_4 -Lösung und 24-stündiger Einlagerung im Wasserbad bei 37 °C sind in Abbildung 6b zu sehen. So entsteht beim siliziumfreien Calciumphosphat HA. Mit steigendem SiO_2 -Gehalt ähnelt das Phasendiagramm des abgebundenen Zementes immer stärker dem des jeweiligen Rohpulvers. Bis 4% SiO_2 sind die typischen HA-Peaks bei 31,8°, 32,2° und 32,9° noch zu erkennen, während bei 5% SiO_2 ein Übergang zum

4 Ergebnisse

Beugungsmuster von β -TCP und damit zum Rohpulver-Zustand deutlich wird. Bei 6% SiO_2 bis 12% SiO_2 bleibt das Pulver trotz versuchten Abbindens mit 2,5% Na_2HPO_4 -Lösung reaktionslos.

Aus diesem Grund wurden die $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ -Zemente mit höherem Siliziumanteil in einer weiteren Versuchsreihe mit MCPA und 0,1 M Citronensäure abgebunden. Hintergrund dafür war der Nachweis des Übergangs vom typischen $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ zu β -TCP ab etwa 4 % SiO_2 -Zusatz. Alle Zemente auch ohne Siliziumzusatz, binden nach 24 h Wasserbad bei 37° zu Brushit ab. Einziger Unterschied zwischen den einzelnen Beugungsmustern in Abbildung 6c ist der Cristobalit-Peak, der analog zu SiO_2 -Gehalt steigt.

4 Ergebnisse

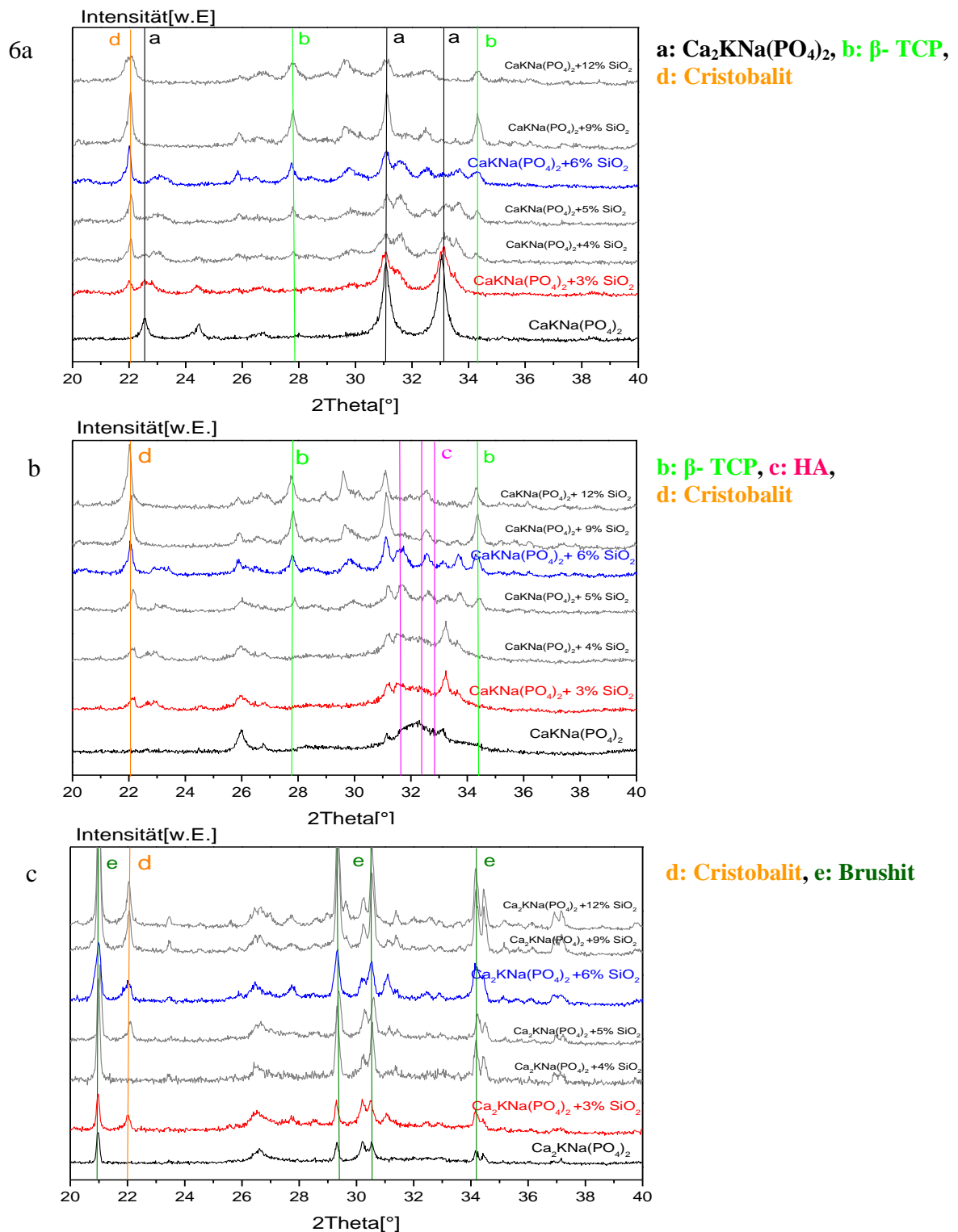


Abbildung 6:

- $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ - Rohpulver mit unterschiedlichem SiO_2 -Gehalt, Sintertemperatur 1050°C , 24h gemahlen,
- $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ mit unterschiedlichem SiO_2 -Gehalt nach Abbinden mit $\text{Na}_2\text{H}(\text{PO}_4)$, Sintertemperatur 1050°C , 24 h gemahlen,
- $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ mit unterschiedlichem SiO_2 -Gehalt nach Abbinden mit 0,1 M Citronensäure und MCPA Sintertemperatur 1050°C , 24 h gemahlen.

In Abbildungen 7 sind die $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ -Zemente mit unterschiedlichem SiO_2 -Gehalt aufgeführt, welche bei $1500\text{ }^\circ\text{C}$ geschmolzen wurden. Das Rohpulver vor dem Abbinden (Abb. 7a) zeigt nach 24 h Mahlen das typische Beugungsmuster des $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$. Eine Transformation der $1500\text{ }^\circ\text{C}$ -Zemente zu β -TCP ist in Abbildung 7a nicht zu erkennen. Bei steigendem SiO_2 -Gehalt ändert sich das Beugungsmuster nur leicht. Die typischen $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ -Peaks treten mit abgeschwächter Intensität auf.

Nach dem 24-stündigen Abbinden mit 2,5%-iger Na_2HPO_4 -Lösung bei $37\text{ }^\circ\text{C}$ zeigt sich entsprechend den $1050\text{ }^\circ\text{C}$ -Zementen eine Reaktion des reinen $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ zu HA (Abb. 6b). Auch bei 3% SiO_2 ist diese Reaktion deutlich im Röntgendiffraktogramm zu erkennen. Ab 6% SiO_2 besteht kein Nachweis für das Abbinden zu HA. Eventuell lassen sich Spuren von HA interpretieren, da der Bereich zwischen den $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ -Peaks ($31,2^\circ$, $33,2^\circ$) etwas erhöht im Vergleich zum Rohpulver ist. Abgesehen davon ist bei einer Dotierung von 6% SiO_2 des $1500\text{ }^\circ\text{C}$ -Zements kein Abbinden zu einer anderen Phase zu erkennen.

Das Abbinden der Zemente mit MCPA und 0,1 M Citronensäure zeigt keinen Unterschied zu den $1050\text{ }^\circ\text{C}$ -Zementen. In Abbildung 7c wird deutlich, dass in allen Fällen Bruschit entsteht, unabhängig von der SiO_2 -Beimischung. Wie bereits oben erwähnt, besteht in Abbildung 7c der einzige Unterschied zwischen den Beugungsmustern im Cristobalit-Peak, der analog zum SiO_2 -Gehalt steigt.

4 Ergebnisse

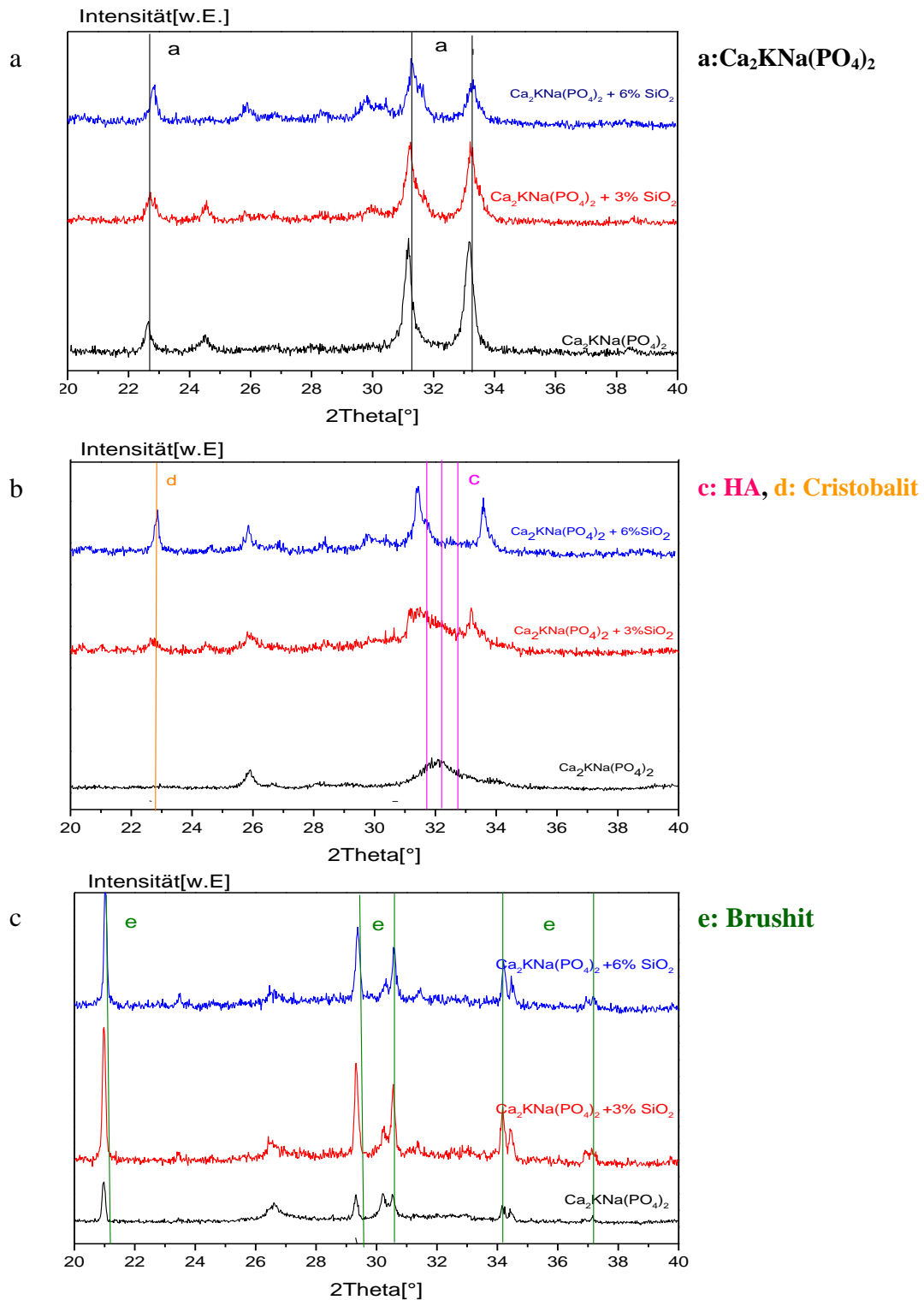


Abbildung 7:

- Ca₂KNa(PO₄)₂- Rohpulver mit unterschiedlichem SiO₂-Gehalt, Sintertemperatur 1500°C, 24h gemahlen,
- Ca₂KNa(PO₄)₂ mit unterschiedlichem SiO₂-Gehalt nach Abbinden mit Na₂H(PO₄), Sintertemperatur 1500°C, 24 h gemahlen,
- Ca₂KNa(PO₄)₂ mit unterschiedlichem SiO₂-Gehalt nach Abbinden mit 0,1 M Citronensäure und MCPA Sintertemperatur 1500°C, 24 h gemahlen.

In Abbildung 8 sind die $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ -Zemente mit unterschiedlichem MgO-Gehalt aufgeführt, die bei 1050 °C gesintert wurden. Das Rohpulver vor dem Abbinden (Abb. 8a) zeigt nach 24 h Mahlen das typische Beugungsmuster des $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$. Bei einer 6%-igen Beimischung von MgO verändert sich das XRD, analog der SiO_2 -Modifikation, mit den typischen Peaks bei 28° und 34,4° in Richtung β -TCP.

Nach dem 24-stündigen Abbinden mit 2,5%-iger Na_2HPO_4 -Lösung bei 37 °C zeigt sich entsprechend der siliziumdotierten Zemente (+3% SiO_2) eine Reaktion des $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2 + 3\% \text{MgO}$ zu HA. Während das Beugungsmuster beim Abbinden der Zemente mit 3% SiO_2 -Anteil eine vollständige Reaktion zu HA beweist (Abb.7b), kann dies hier nicht beobachtet werden. Der Zement bleibt zum größten Teil unangebunden, da die typischen $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ -Peaks bei 31,2° und 33,2° erhalten bleiben. Lediglich Anteile des Zementes reagieren zu HA. Dies wird im Diagramm durch eine Anhebung zwischen den $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ -Peaks deutlich (Abb. 8b). Bei einer höheren MgO-Dotierung (6%) bleibt jegliches Abbinden bei der Zugabe von 2,5%-iger Na_2HPO_4 -Lösung aus. Es kann kein HA nachgewiesen werden.

Die Sintertemperatur der Calciumphosphatpulver hatte im Fall der MgO-Dotierung keinen Einfluss auf die Phasenzusammensetzung. Die Phasendiagramme der 1500 °C-Zemente mit MgO sind im Anhang D. aufgeführt. Gleiches betrifft das Abbinden mit MCPA und 0,1 M Citronensäure bei den MgO-Zementen, die ebenfalls kein abweichendes Ergebnis von der SiO_2 -Modifikation aufweisen.

Interessant erwies sich der Versuch der HA-Bildung in Verbindung der Einlagerung in 0,1 M TRIS-HCl-Lösung. Die $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2 + 3\% \text{MgO}$ -Pulver wurden mit Reinstwasser unangebunden. Danach erfolgte eine Einlagerung für vier Wochen bei 37 °C im Wasserbad, wobei die TRIS-HCl-Lösung wöchentlich erneuert wurde. Im Vergleich wurden aus dem gleichen Pulver mit H_2O Probenkörper hergestellt, die nur 24 h aushärten. Abbildung 8c zeigt eine klare Reaktion der Zemente nach vierwöchiger Einlagerung. Deutliche HA-Peaks sind bei 31,8° und 32,2° zu erkennen (Abb. 8c). Offensichtlich reagierte der Zement durch die Behandlung mit 0,1 M TRIS-HCl-Lösung verstärkt zu Hydroxylapatit, während bei nur 24-stündiger Aushärtung kein Abbinden sowie keine HA-Bildung nachgewiesen werden konnte.

4 Ergebnisse

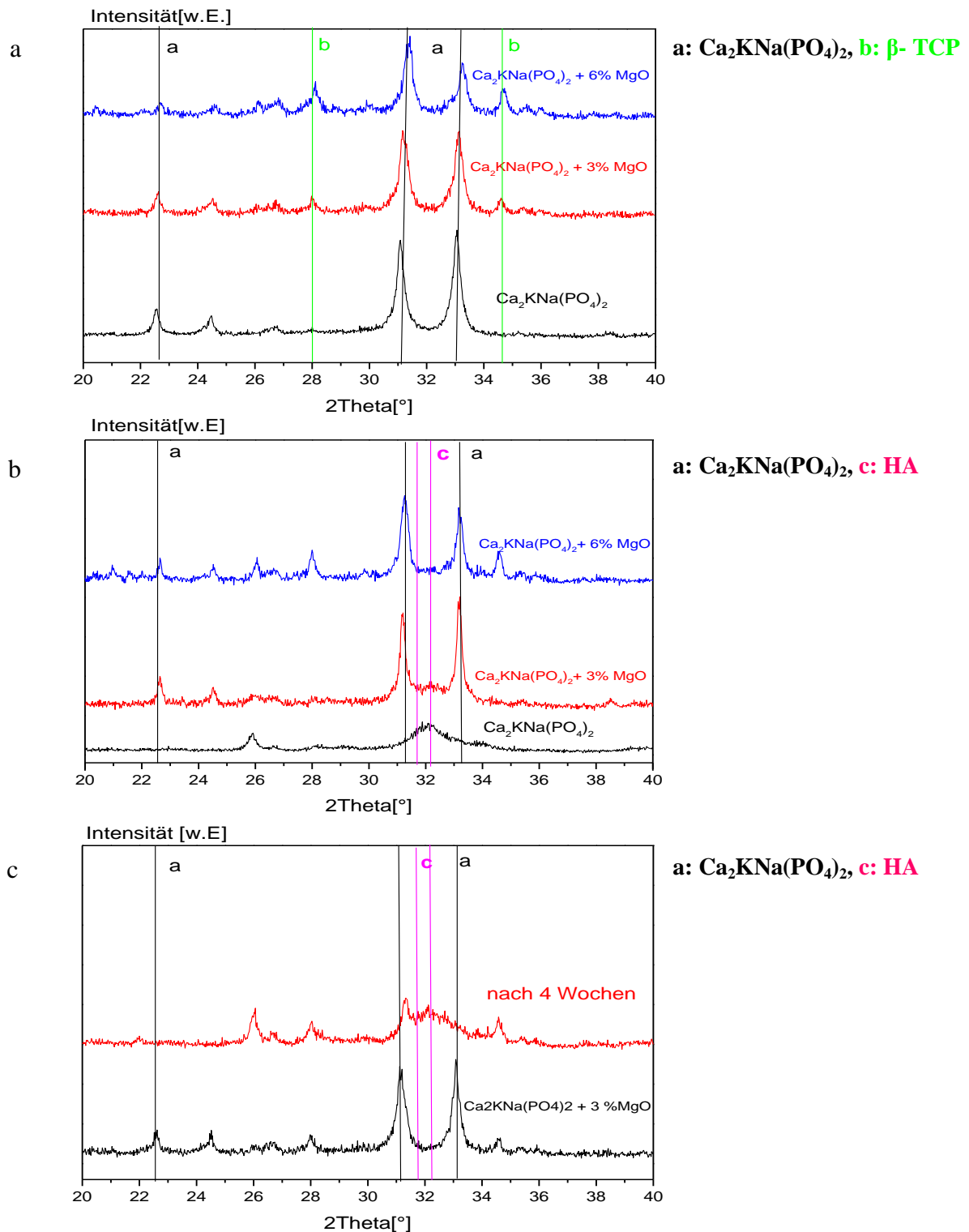


Abbildung 8:

- a) $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ - Rohpulver mit unterschiedlichem MgO-Gehalt, Sintertemperatur 1050°C, 24h gemahlen,
- b) $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ mit unterschiedlichem MgO-Gehalt nach Abbinden mit $\text{Na}_2\text{H}(\text{PO}_4)$, Sintertemperatur 1050°C, 24h gemahlen,
- c) $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ mit 3% MgO-Gehalt nach Abbinden mit H_2O , Sintertemperatur 1050°C, 24h gemahlen (schwarz) Nachfolgende Einlagerung für 4 Wochen in TRIS-HCL-Lösung (rot).

5 Diskussion

Das Einbringen von CPC in einen Knochendefekt vereint die Vorteile der freien Formbarkeit und der Gewebeverträglichkeit mit der mechanischen Stabilität. Außerdem ist aufgrund der alloplastischen Herkunft des Materials kein autologes Gewebe nötig, somit wird eine zusätzliche Gewebeentnahme vermieden. Im Fokus der Entwicklung steht die Nutzung der besagten Vorteile in Verbindung mit der Verbesserung der Eigenschaften, wie beispielsweise erhöhte Resorbierbarkeit und gesteigerte Festigkeit. Diese Zementeigenschaften sind stark abhängig von der Partikelgröße, Zusammensetzung der Pulver, Sintertemperatur, flüssigen Phase, Lagerung und der Herstellung der Prüfkörper.

Im Bereich der schnell resorbierbaren $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ -Zemente ergaben sich in der Literatur unterschiedliche Ergebnisse aufgrund der unterschiedlichen Variation des Herstellungsprozess. Hauptdiskrepanz war die Reaktion zu HA bei Gbureck *et al.*^[24] im Vergleich zum Abbinden der $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ -Zemente ohne HA-Bildung bei Berger *et al.*^[23]. Gegenstand der vorliegenden Arbeit war es durch systematische Untersuchungen an alkalidotierten CPC die unterschiedlichen Eigenschaften aus der Literatur zu analysieren. Dazu wurden die Abbinde- und mechanischen Eigenschaften, der pH-Wert, die Partikelgröße und Phasenzusammensetzung in Verbindung mit den genannten unterschiedlichen Herstellungs- und Versuchsparametern bestimmt.

5.1 Einfluss der Partikelgröße und Mahldauer

Studien belegen die Zunahme der Zementlöslichkeit nach Modifikation der Calciumphosphatpulver mit Carbonat-, Natrium- oder Kaliumionen^[18]. Berger *et al.* entwickelten Zemente mit der Hauptphase $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$, die aufgrund der Alkalidotierung eine größere Bandbreite des Ca/P-Verhältnisses möglich macht. Im Vergleich zu den herkömmlichen apatitbildenden Zementen überzeugen sie mit ihrer gesteigerten Resorption und Löslichkeit als neues Knochenersatzmaterial. Jedoch konnte in den meisten Studien ein Abbinden nur mit Hilfe von MCPA oder α -TCP erreicht werden^[18, 86]. Gbureck *et al.* konnten mittels mechanischer Aktivierung eine Verwendung des $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ -Zements als Ein-Komponenten-Zement erzielen^[24]. Dieses Verfahren führt zu einer Amorphisierung der kristallinen Phase und dadurch zu

einer höheren Reaktivität des Gefüges. Des Weiteren erfolgt in Folge der Partikelverkleinerung eine Oberflächenzunahme, die wiederum ebenfalls eine Steigerung der Reaktivität mit sich führt. In dieser Arbeit wurde die fehlende Mahlung der Pulver bei Berger *et al.*^[23] und somit die mechanische Aktivierung als möglicher Grund der ausbleibenden Reaktion zu HA erörtert.

Die Mahldauer zur mechanischen Aktivierung hat im Vergleich von Literaturwerten wenig Aussagekraft. Hier müssten die gleichen Ausgangspartikelgrößen und Mahleigenschaften verwendet worden sein. Ein sinnvoller Vergleich kann nur durch die Partikelgröße getroffen werden. Berger *et al.* geben in einer ihrer Studien die Partikelgröße (D50) von $8,79 \mu\text{m}$ ^[23] für ihr ungemahlenes $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ -Pulver an. Gbureck *et al.* analysierten für den ungemahlene Zustand des $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ -Pulvers hingegen einen D50-Wert von $17,94 \mu\text{m}$ ^[24]. Bei diesem Wert blieb ein Abbinden völlig aus, während Berger ein Abbinden auch „ohne Mahlung“ beobachten konnte. Um den Einfluss der Partikelgröße auf das Abbinden zu untersuchen, wurden die Pulver in dieser Arbeit 20 min trocken mit der Planetenkugelmühle gemahlen. Dabei wurde eine ähnliche Partikelgröße zu Berger^[23] erreicht. Als flüssige Phase wurde NaHPO_4 , H_2O und 0,5 M Citronensäure getestet. Mit keiner dieser Lösungen konnte ein Abbinden beobachtet werden. Die Vermutung liegt nahe, dass bei Berger *et al.* lediglich ein physikalischer Verbund der Zementpartikel vorlag, ohne Abbindereaktion zu HA.

Bei der Phasenanalyse durch XRD unterscheiden sich die unabgebundenen Rohpulver mit 24 h und ohne mechanische Aktivierung. Hier lässt sich eine Abnahme der Intensität der Peaks bei Amorphisierung durch Mahlen feststellen (Abb.9). Dieses Ergebnis stimmt mit den Studien von Gbureck *et al.*^[24] überein.

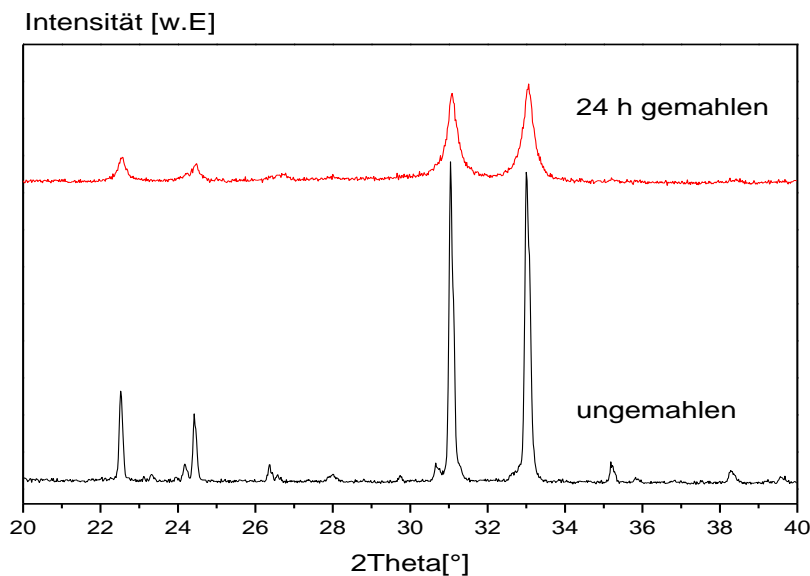


Abbildung 9: Vergleich der $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ -Rohpulver vor und nach Amorphisierung mittels 24 h Mahlung.

Die Diffraktogramme der mit 2,5% NaHPO_4 -Lösung abgebundenen $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ -Zemente, welche ungemahlen ($D_{50}=15,23 \mu\text{m}$) bzw. für 20 min gemahlen wurden ($D_{50}= 8,79 \mu\text{m}$), zeigen keinen Unterschied zu den entsprechenden Rohpulvern. Dies wird zusätzlich durch die mangelnde Abbindereaktion der Prüfkörper bestätigt. Ein weiteres Indiz für die fehlende Reaktivität der Zementpulver ist die nicht prüfbare Druckfestigkeit der „abgebundenen Zemente“. Diese besaßen keinen stabilen Verbund und zerbröselten sofort. Nach 24-stündiger Mahlung wird laut Gbureck *et al.* die Löslichkeit so gesteigert, dass es zum Abbinden kommt, wobei Kalium bzw. Natrium-dotiertes HA entsteht^[24]. Dies konnte in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden. HA ist besonders in den Röntgendiffraktogrammen bei $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ und $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2 + 3\% \text{SiO}_2$ deutlich nachweisbar (Abb. 6b). Demnach ist für das Abbinden der $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ -Zemente eine Mahlung notwendig, um die Partikelgröße zu minimieren. Durch die vergrößerte Oberfläche nimmt die Reaktivität der Pulver zu und HA entsteht. Fraglich bleibt, warum Berger *et al.* ein Abbinden ohne mechanische Aktivierung feststellt. Denkbar ist ein physikalischer Zusammenhalt der Partikel durch mechanischen Druck bei der Prüfkörperherstellung.

Beim Abbinden mit MCPA und 0,5 M Citronensäure wirkt eine mechanische Aktivierung der Pulver eher hinderlich. Hier bindet der Zement schon innerhalb weniger Sekunden ab, was einen klinischen Einsatz unmöglich macht. Durch die hohe Kristall-

wachstumsrate von Brushit-Zementen binden diese von Grund auf schneller als Apatit-Zemente ab^[69, 70]. Eine Erhöhung der Reaktivität mittels Mahlung ist in diesem Fall unnötig.

5.2 Einfluss der Additive

Die Modifikation der CPC mit Alkalimetallen brachten in den letzten Jahren die Vorteile der erhöhten Resorption, der Stimulation der Knochenbildung und der Differenzierung von Osteoprogenitorzellen zu Osteoblasten^[15]. Um diese neuen Zemente noch effizienter zu gestalten, beispielsweise zur Erhöhung der Festigkeit, wurden weitere Modifikationen entwickelt^[82-84]. In dieser Arbeit wurden Zusätze von MgO und SiO₂ untersucht.

Die alkalidotierten Rohpulver zeigen ohne Metalloxid das typischen Ca₂KNa(PO₄)₂-Phasendiffraktogramm. Analog zu Berger *et al.* und Gbureck *et al.* sind vier signifikante Peaks (22,5°, 24,5°, 31,2°, 33,2°) im Beugungsmuster zu erkennen (Abb. 6a). Bei steigendem Metalloxid-Anteil verändert sich dieses Muster in Richtung β-TCP, sodass das XRD ab 6% SiO₂ vollkommen die typischen β-TCP-Reflexe aufweist (Abb. 6a). Bei MgO ist dieser Umschlag vom typischen Ca₂KNa(PO₄)₂-Phasendiagramm zu β-TCP auch zu erkennen. Wobei dieser Effekt bei höheren MgO-Anteilen (9%, 12%) wahrscheinlich stärker ausgeprägt ist. Diese wurden hier jedoch nicht analysiert.

Dieser Umbruch erklärt das ausbleibende Abbinden zu HA bei höherer SiO₂- oder MgO-Dotierung. Ein Abbinden zu HA ist mit einem Zementpulver aus β-TCP in Verbindung mit 2,5%iger NaHPO₄-Lösung nicht möglich^[30]. Lediglich bei 3%, 4% SiO₂-Dotierung können noch geringe HA-Anteile im XRD nachgewiesen werden. Bei 3% MgO können auch minimale HA-Vorkommnisse durch leichte Reflexerhöhung im Beugungsmuster bei 31,2° und 33,2° interpretiert werden.

Aufgrund dieses Umschlags wurden die Zemente mit über 6% Metalloxid-Beimischung mit MCPA und 0,5 M Citronensäure versetzt, um ein Abbinden von β-TCP zu Brushit zu bewirken. Durch Röntgendiffraktometrie konnte das Abbinden zu Brushit auch bei höherer Metalloxid-Dotierung nachgewiesen werden. Die Ca₂KNa(PO₄)₂-Zemente könnten also, dank des β-TCP-Anteils, als brushitbildende Zemente herangezogen werden und die vorteilige Resorption des Brushits nutzen^[14, 73].

Die Abbindezeit nach Gilmore zeigt eine Verzögerung bei ansteigendem SiO_2 -Gehalt. Schon die niedrige Dotierung von 3% SiO_2 bringt eine so starke Verzögerung mit sich (Abbindezeit von 10-15 min), dass deren klinischer Einsatz fraglich ist. Bei einem MgO -Gehalt von 3% sind diese verzögerten Abbindezeiten analog zu 3% SiO_2 fast doppelt so lang wie ohne Additiv. Mit 6% MgO konnte kein Aushärten des Zements beobachtet werden. Die Metalloxid-Dotierungen wirken demnach als Abbindeverzögerer. Untersuchungen belegen die Verzögerung infolge einer $\text{Mg}(\text{OH})_2$ -Bildung während der Hydratation in Alkali-Milieu bei MgO -Dotierung. $\text{Mg}(\text{OH})_2$ lagert sich in kleinen Kristallen um die CP an und wirkt wie ein Schutzfilm^[111]. Bei SiO_2 sind auch Abbindeverzögerungen bekannt, wenngleich die dabei ablaufende Reaktion ungeklärt ist^[112]. Denkbar ist eine Hemmung der Kristallisation durch die anorganischen Siliziumionen oder die Entstehung einer Glasphase (Alkalisilikate), die die Löslichkeit vermindern^[17]. Analog dazu gibt die Phasenzusammensetzung darüber Aufschluss. Eine Beimischung von Metalloxiden zu den Alkalidotieren-CP vermindert das Abbinden mit 2,5% NaHPO_4 -Lösung zu HA. Begründen kann man dies mit der beschriebenen Abbindehemmung und der Transformation der Pulver zu β -TCP, welches nicht zu HA abbindet.

Die mangelnde Abbindereaktion äußert sich auch in der Druckfestigkeit der Zemente. Allgemein haben Metalloxiddotierungen das Ziel die mechanischen Festigkeit zu verbessern^[83, 113]. Die Druckfestigkeiten bei SiO_2 -Dotierung steigen bei den 1050 °C-Zementen bei 3%-5%-Zusatz um circa 52% an, wohingegen die Druckfestigkeiten der 1500°C-Zemente bei SiO_2 -Dotierung stark abnahmen. Bei den Zementen mit MgO -Dotierung, liegen die Druckfestigkeiten unabhängig der Sintertemperatur bei circa 1 MPa und weniger. Klinisch gesehen ergibt der Einsatz dieser Zemente als Knochenersatzmaterial in belasteten Knochenregionen wenig Sinn. In keinem Fall erreichen die Festigkeiten die Dimensionen der Berger-Studien^[21]. Diese beschreiben bei einer 3% SiO_2 - und MgO -Dotierung Werte von 16 MPa nach acht Wochen TRIS-HCL-Einlagerung.

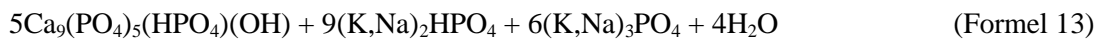
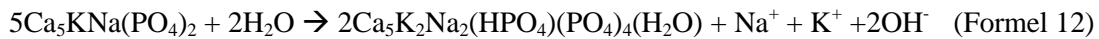
Während Zemente mit Magnesiumphosphaten als erfolgreiche Modifikation zur Festigkeitsverbesserung gelten, tritt bei Beimischung von MgO eine Hemmung der Apatitbildung auf^[83, 96]. Die freien Mg -Ionen können sich nicht vollständig in das Kristall-

gitter des CP integrieren, sodass eine Reaktion zu HA blockiert wird. Erfolgt ein Austausch der Ca^{2+} -Ionen mit den Mg^{2+} -Ionen und deren Einbau in die Kristallstruktur, so geht man von einer Erhöhung der Festigkeit aus. Begründet wird dies durch die Abnahme des Atomabstands der Mg-O-Verbindung und deren stärkere Anziehung im Vergleich zu Ca-O^[83, 84]. Ersichtlich aus den Druckfestigkeiten und XRD-Aufnahmen, wurde in dieser Arbeit ein Abbinden zu HA durch die freien Mg^{2+} -Ionen verhindert. Berger *et al.* verwendet die Zusätze MgO und SiO_2 aus einem anderen Grund. Durch die Additive sollte der Schmelzpunkt der Zementpulver herabgesetzt werden. Um eine gewünschte Zementverstärkung mittels Mg-Dotierung zu erreichen, wäre daher eher eine Modifikation denkbar, beispielsweise mit $\text{CaMg}_2(\text{PO}_4)_2$. Eine eindeutige Aussage über den Effekt von SiO_2 auf die Druckfestigkeiten der $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ -Zemente kann nicht gemacht werden. Anders als bei MgO gibt es wenig einheitliche Literatur über den SiO_2 -Einfluss als Zementadditiv. Zum einen gibt es Studien, die eine Abnahme der Zementfestigkeiten bei der SiO_2 -Beimischung zu TCP belegen^[82, 103]. Andere hingegen beschreiben eine Steigerung der Druckfestigkeiten bei TTCP-Zementen von $62,1 \pm 11,3$ MPa auf Werte von $79,5 \pm 5,7$ MPa bei SiO_2 -Dotierung^[113]. Sicherlich sind solche Ergebnisse stark von der Zementherstellung abhängig. Inwiefern SiO_2 die Struktur des $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ beeinflusst, konnte nicht genau geklärt werden. Erklärung für die Tendenz der Festigkeitsabnahme kann eine Kristallationshemmung durch die Si-Kationen oder der puzzolanische Effekt von SiO_2 -Pulver sein. Die puzzolanische Wirkung von SiO_2 wird zumeist in der Bauindustrie für Zemente ausgenutzt. Dabei wird die Frühfestigkeit herabgesetzt und ein Aushärten auf lange Sicht (bis zu Jahre) gesichert^[114]. Am wahrscheinlichsten liegt die Begründung aber in der Transformation zu β -TCP ab 6% SiO_2 . β -TCP kann nicht zu HA abbinden, wodurch es zu keiner Aushärtung kommt.

Der Einfluss der Additive auf den pH-Wert-Verlauf der Zemente zeigt klare Tendenzen. Alle Zemente liegen nach Zusatz von 2,5% Na_2HPO_4 -Lösung oder H_2O im basischen Bereich (zwischen 10,3-11,6). Dieser Effekt ist grundsätzlich auf die stark basischen Produkte (OH^- , PO_4^-), die während des Abbindens der Alkali-Zemente gebildet werden, zurückzuführen. Nach Driessens *et al.* läuft die Reaktion in zwei Schritten ab^[18]. Zuerst entsteht ein alkalidotiertes Nanoapatit, das verantwortlich für das Abbinden ist (Formel 12). Hierbei werden neben den Alkaliionen auch OH^- -Ionen ausgelöst, die den

5 Diskussion

pH-Wert heben. Danach entsteht aus dem Nanoapatit gefälltes HA (engl: calcium-deficient HA) und weitere basische Produkte fallen aus (Natrium- und Kaliumphosphate) (Formel 13).



Die Bewertung des pH-Werts ist wichtig für den Einsatz der CPC als antibakterielle Knochenersatzmaterialien^[51, 115]. Ein alkalischer pH-Wert ist in diesem Einsatzbereich bedeutend. Bei steigender SiO₂-Dotierung ist eine Herabsetzung des Plateaus unter 11 zu erkennen. Dies bestätigt die typische saurere Einwirkung von Silizium in CP^[98]. Die Verringerung des pH-Werts könnte daran liegen, dass SiO₂ sich in das Kristallgitter des stark basischen Ca₂KNa(PO₄)₂-Zements einbaut und Calciumsilikate bildet. Durch die Abnahme des Ca₂KNa(PO₄)₂-Masseanteils wird der Protolysegrad der Zemente abgesenkt^[113]. Bei zunehmender MgO-Dotierung ist das Gegenteil zu erkennen. Das Plateau verschiebt sich weiter in den alkalischen Bereich oberhalb von 11. Dies korreliert ebenfalls mit den Erkenntnissen in der Literatur^[94]. MgO löst beim Abbinden auf Grund seines alkalischen Charakters Hydroxylionen aus, die für eine pH-Erhöhung sorgen. Bei anderen Magnesium-Dotierungen, beispielsweise mit dem sauren Magnesiumchlorid, ist dieser Effekt nicht möglich. Diese Wirkung kann positiv in der Zahnheilkunde eingesetzt werden, da ein hohes antimikrobielles Potenzial von einer alkalischen MgO-Beimischung ausgeht^[115]. Laut Sawai *et al.* entstehen Hyperoxidionen O₂⁻ (englisch: Superoxid), vom Sauerstoff abgeleitete Dioxid(1-)-Anionen, die von der Oberfläche des MgO ausgehen und das Bakterienwachstum hemmen^[116].

Im Fall der sauren Zusätze (MCPA+0,5 M Citronensäure, 0,1 M Citronensäure) sind die Einflüsse der Metalloxide gleich und äußern sich in einer pH-Erhöhung bei MgO, beziehungsweise pH-Abnahme bei SiO₂.

5.3 Einfluss der Sintertemperatur

In der Literatur sind viele Herstellungsverfahren der CPC beschrieben. Besonders bezüglich der Temperierung der Pulver und deren Sinterdauer sind viele Unterschiede zu finden. In Hinsicht auf die $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ -Zemente wurden in der Literatur 2 verschiedene Herstellungsverfahren genutzt. Berger *et al.* erhitzen die vermengten Edukte (CaHPO_4 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , MgCO_3 und /oder SiO_2 , H_3PO_4) bis zum Schmelzen bei über $1550\text{ }^\circ\text{C}$ und hielten diese für 2 h. Anschließend wurden die Schmelzen abgeschreckt und zerkleinert^[17]. In anderen Studien von Berger *et al.* wurde dieses Verfahren leicht modifiziert (nur 30 min bei $1600\text{ }^\circ\text{C}$ ^[23]). Das Aufschmelzen der Pulver war jedoch ein fester Bestandteil des Prozesses. Gbureck *et al.* erhitzen die vermengten Edukte (CaHPO_4 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , MgCO_3 und /oder SiO_2) bis zu einer Temperatur von $1050\text{ }^\circ\text{C}$ und hielten diese 24 h lang. Danach wurden sie ebenfalls abgeschreckt und zerkleinert^[25].

Die Annahme liegt nahe, dass die unterschiedlichen Ergebnissen von Berger und Gbureck auf die Art der Hitzebehandlung zurückzuführen sind. Interessant erschien der Unterschied zwischen Sintern und Schmelzen mit einer möglichen Veränderung des Kristallgitters, besonders mit dem Hintergrund, dass eine Temperierung über $1125\text{ }^\circ\text{C}$ die Transformation von β -TCP zu α -TCP mit sich führt^[30]. In den Untersuchungen sind die $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ -Rohpulver ohne Metalloxid-Dotierung fast identisch. Berger *et al.* beschreiben eine Zunahme der amorphen Phase nach der hochtemperierten Herstellungsmethode. Im Beugungsmuster der verschieden temperierten $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ -Rohpulvern können keine exakten Schlüsse auf eine Veränderung der amorphen oder kristallinen Anteile bezüglich der Temperatur gezogen werden (Abb. 10). Auffällig ist die verrauschtere XRD-Kurve des bei $1500\text{ }^\circ\text{C}$ gesinterten Pulvers. Dies kann ein Hinweis auf einen erhöhten amorphen Anteil sein.

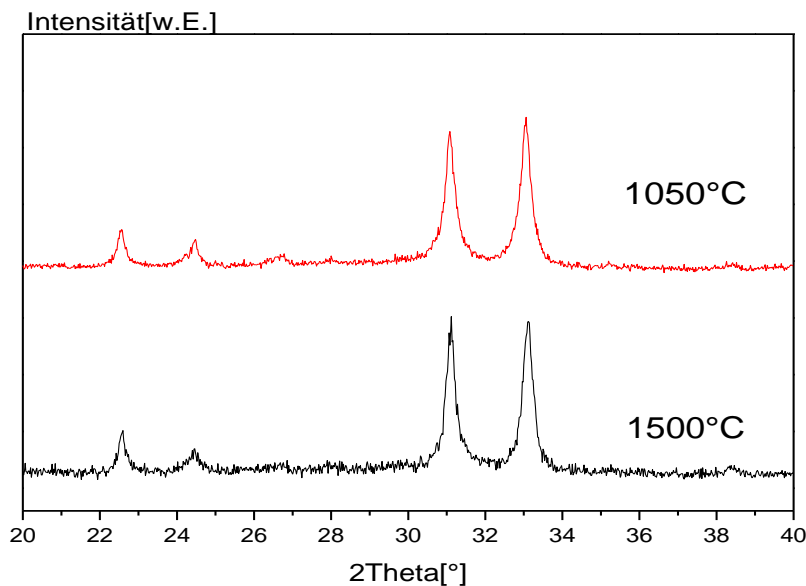


Abbildung 10: $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ -Pulver bei unterschiedliche Sintertemperatur (1050°C und 1500°C).

Bei ansteigender Dotierung der Pulver unterscheiden sich die Beugungsmuster der Rohpulver immer stärker. Die 1050 °C-Zementen schlagen ab circa 6% SiO_2 in ein β -TCP-Muster um und das Beugungsmuster im XRD verliert seine typischen $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ -Peaks. Dieser Effekt ist bei den 1500 °C-Pulvern nicht zu erkennen. Zum einen fehlen die β -TCP-Peaks bei 27,8° und 34,4°, zum anderen sind die typischen $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ -Peaks noch bei 6% SiO_2 in abgeschwächter Form zu erkennen (Abb. 11). Da die Pulver bei 1050 °C ab einer 6%- SiO_2 -Dotierung zu β -TCP reagieren, wäre es denkbar, dass die 1500 °C-Pulver auf Grund der vergleichsweise höheren Temperatur in α -TCP übergehen. Diese Transformation bei 1500 °C konnte jedoch bei den 6% SiO_2 -Pulvern durch XRD nicht nachgewiesen werden. Da sich bei 1050°C die Bildung von β -TCP auch erst bei steigendem SiO_2 -Zusatz (zB. bei 12% SiO_2 in Abb. 11) zunehmend verdeutlicht, ist es möglich, dass eine Transformation zu α -TCP bei 1500 °C erst bei höherer Dotierung eindeutig ausfällt. Höhere Dotierungen wurden hier bei 1500 °C nicht durchgeführt und konnten somit nicht analysiert werden, wären für die Zukunft jedoch interessant. Eine Herstellung von alkalidotierten α -TCP hätte den Vorteil der HA-Abbindung in wässriger Lösung.

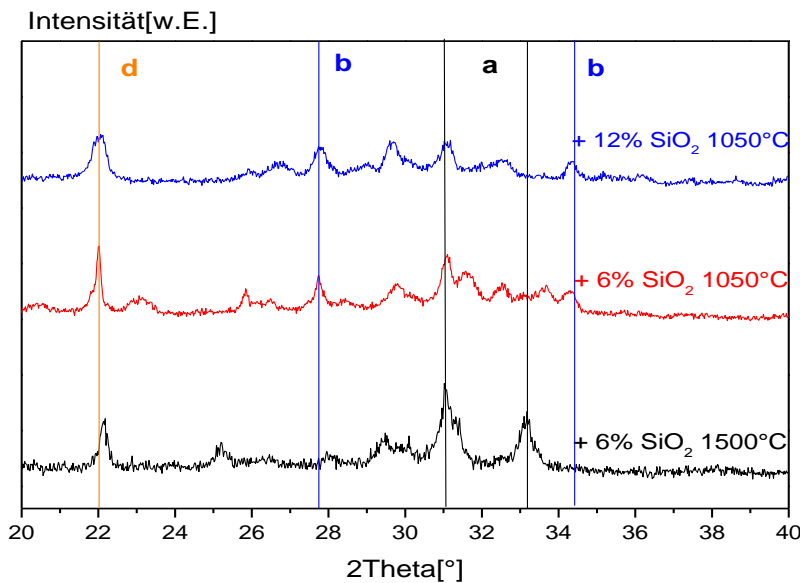


Abbildung 11: $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ -Rohpulver mit 6% SiO_2 bei verschiedenen Sintertemperaturen im Vergleich zu 12% SiO_2 bei 1050°C (a: $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$, b: β -TCP, d: Cristobalit).

Unterschiede zwischen den Sintertemperaturen im abgebundenen Zustand lassen sich begrenzt in den durchgeführten Untersuchungen feststellen. Bei den initialen Abbindezeiten ist eine leichte zeitliche Abnahme bei 1500°C zu erkennen. Undotierte $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ -Zemente binden 1 min, $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2 + 6\%\text{SiO}_2$ sogar 8,7 min schneller ab als der jeweilige 1050°C -Zement. Dieses Ergebnis korreliert mit dem rascheren Anstieg der pH-Kurve. Die 1500°C -Zemente erreichen schneller das Plateau. Eine mögliche Erklärung ist die bessere Löslichkeit der 1500°C -Pulver aufgrund der besagten Steigerung der amorphen, glasartigen Phase^[17].

Diese These wird ebenfalls durch die Ergebnisse der Druckfestigkeiten unterstützt. Während die Festigkeiten ohne Metalloxid nach Zugabe von 2,5% Na_2HPO_4 -Lösung bei 1050°C und 1500°C etwa gleich waren (circa 2 MPa), war bei einer Dotierung eine starke Festigkeitsabnahme bei 1500°C erkennbar. Die Druckfestigkeiten erreichten maximal $0,59 \pm 0,51$ MPa (bei 6% SiO_2). Im Vergleich dazu lagen die Maximalwerte bei 1050°C bei $3,73 \pm 0,87$ MPa. Die gesteigerte Löslichkeit der amorphen 1500°C -Zemente in Verbindung mit dem Nicht-Abbinden aufgrund der Metalloxidzusätze kann der Grund dieser schwachen Werte sein.

Die Phasenzusammensetzung der mit 2,5% Na_2HPO_4 -Lösung abgebundenen Zemente ist von der Sintertemperatur unabhängig. Beide Zemente binden bei undotiertem

$\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ sowie bei $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2 + 3\% \text{SiO}_2$ zu HA ab. Höhere SiO_2 -Zusätze verhindern ein Abbinden. Bei keinen MgO-Modifikationen ist eine Zementreaktion durch XRD zu erkennen. Bei Zusatz von MCPA und 0,5 M Citronensäure sind ebenfalls keine Unterschiede zwischen den 1050° C- und 1500° C-Zementen zu erkennen, sie binden alle zu Brushit ab.

5.4 Einfluss der flüssigen Phase

Ein weiterer Faktor der unterschiedlichen Ergebnisse des Abbindens des $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ -Zements in der Literatur ist der Einfluss der flüssigen Phase. Additive der flüssigen Phase wie Pyrophosphate, Citrate und Sulfate wirken als Abbindeverzögerer. Abbindebeschleuniger sind beispielsweise Phosphorsäure und Alkaliphosphate^[69]. Berger *et al.* untersuchten in ihren Studien die Auswirkungen der verschiedenen Flüssigphasen der Zementformulierung^[21]. Dafür wurde stets der Zement „GB14“ verwendet. Dieser besteht aus der Hauptphase $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ mit einem geringen Zusatz (etwa 3%) von MgO. Das Ziel war es, einen Biozement herzustellen der genauso degradierbar und löslich ist wie das Granulat der GB14-Keramik. Für die flüssige Phase verwendet Berger unter anderem H_2O , $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ -Lösung, Phosphorsäure, Citronensäure, Weinsäure und Salicylsäure in verschiedenen PLR (2,5-7,1) und Kombinationen der Flüssigkeiten. Auch MCPM und andere Phosphate wurden mit den Flüssigkeiten kombiniert. Berger *et al.* dokumentieren eine rasche Abbindereaktion bei Zugabe von MCPM und Citronensäure. Nach Einlagerung in SBF oder 0,1 M TRIS-HCL-Lösung bei 37 °C entstand nach vier bis sechs Wochen HA. Im Fall von H_2O -Zugabe konnte er in einer weiteren Studie kein Abbinden zu HA im klassischen Sinn feststellen. Berger *et al.* vermuteten hier lediglich minimale Anteile von HA oder gefällttem HA auf Grund der vierwöchigen Einlagerung in SBF^[23].

Gbureck *et al.* untersuchten die $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ -Zementformulierung mit 2,5% Na_2HPO_4 -Lösung bei PLR zwischen 2 und 3 g/ml. Sie erreichten Abbindezeiten von circa 5 min und Druckfestigkeiten von 5-10 MPa^[24, 25]. Diese Studien dokumentieren ein Abbinden zu HA (siehe Formeln 12,13).

Zur systematischen Analyse der aus der Literatur bekannten genutzten flüssigen Phasen wurde in dieser Arbeit mit H₂O (Reinstwasser), 2,5% Na₂HPO₄-Lösung, 0,1 M Citronensäure oder MCPA mit 0,5 M Citronensäure gearbeitet.

Die XRD-Aufnahmen zeigen 2 klare Tendenzen. Werden die Zemente mit Reinstwasser, 2,5% Na₂HPO₄-Lösung oder 0,1 M Citronensäure versetzt, entsteht bei undotierten Ca₂KNa(PO₄)₂-Pulvern und bei 3% SiO₂-Dotierung HA. Leichte HA-Reflexe sind bei 3% MgO-Dotierung und 4% - 5% SiO₂ zu erkennen. Die restlichen Dotierungen weisen auch nach Zementanmischung die gleichen Phasenzusammensetzungen wie das Rohpulver auf. Die Rohpulver binden demnach mit keiner der drei Lösungen ab. Die HA-Bildung fällt bei der Zugabe von 2,5% Na₂HPO₄-Lösung im Vergleich zu H₂O und 0,1 M Citronensäure am stärksten aus (siehe Anhang E). Bei der Zugabe von MCPA und 0,5 M Citronensäure bildet sich in allen Fällen unabhängig der Dotierung Bruschit (siehe Anhang E). Durch eine Veränderung der flüssigen Phase kann somit die Zementformulierung gelenkt werden: Zu HA-bildendem oder Bruschit-bildendem Zement. Zugleich wird gezeigt, dass das Ausbleiben von HA bei Berger nicht an der flüssigen Phase liegt, sondern an der Phasenzusammensetzung des Zementpulvers. Bei den undotierten Zementen in Verbindung mit Reinstwasser, 2,5% Na₂HPO₄-Lösung oder 0,1 M Citronensäure entsteht immer HA. Die Entstehung von Bruschit bei MCPA und 0,5 M Citronensäure beruht auf der Anwesenheit von MCPA und ist für den Vergleich der Ca₂KNa(PO₄)₂-Zementformulierung nebensächlich.

In der Abbindezeit unterschieden sich HA- und bruschitabbindende Zemente deutlich. Während beispielsweise die undotierten Zemente mit 2,5% Na₂HPO₄-Lösung bei etwa 7 min abbinden, benötigt dies bei MCPA und 0,5 M Citronensäure wenige Sekunden. Auffällig ist das sofortige Verfilzen des Zements zu Bruschit, wodurch eine Verarbeitung nicht möglich ist. Der pH-Wert der Ca₂KNa(PO₄)₂-Pulver ist generell alkalisch, wie sich im Versuch mit Reinstwasser zeigt (siehe Anhang F). Für das undotierte Ca₂KNa(PO₄)₂-Pulver pendelt er sich bei 1050 °C bei 11,3 und bei 1500 °C bei 10,4 ein. Im gleichen pH-Bereich liegen die Ergebnisse mit Zugabe von 2,5% Na₂HPO₄-Lösung. Bei 0,1 M Citronensäure bewegt sich die pH-Kurve des Ca₂KNa(PO₄)₂-Zements ebenfalls im Basischen, wenn auch etwas vermindert bei maximal 9,5. Diese

Untersuchungen korrelieren mit den Studien zu apatitbildenden Zementen, die nur in alkalischem Milieu Apatite bilden^[30].

Ein deutlicher Unterschied ist bei $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ mit MCPA und 0,5 M Citronensäure zu erkennen. Hier bewegt sich der pH-Wert der Zemente im sauren Bereich. Undotiertes $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ -Pulver bindet bei einem pH-Wert von 4,5 ab. Auffällig ist, dass die Alkali-Dotierung des Zements eine Verschiebung ins Basische bewirkt. Aus der Literatur sind pH-Werte zwischen 3 und 3,5 für das Abbinden von MCPA und β -TCP zu Bruschit bekannt^[68]. Die basische Einwirkung der Alkalimetalle kann einer entzündlichen Reaktion auf Grund von Bruschitbildung entgegenwirken. Diese Reaktion kann beim Einbringen von größeren Mengen bruschitbildender Knochenzementen aufgrund der Säureentwicklung auftreten^[74].

Bei den Druckfestigkeiten unterscheidet man ebenfalls zwischen Apatit- und Bruschit-Zementen. Bei den Apatit-Zementen zeigt sich folgende Abnahme in Abhängigkeit der flüssigen Phase: 2,5% Na_2HPO_4 -Lösung > Reinstwasser > 0,1 M Citronensäure. Bei MCPA und 0,5 M Citronensäure reagieren die Zemente zu Bruschit. Bei keiner oder niedriger Dotierung verläuft die Reaktion auf Grund der mechanischen Aktivierung heftig exotherm. Die Prüfkörperherstellung mit MCPA und 0,5 M Citronensäure ist somit erst ab 5% SiO_2 und 6% MgO auf Grund der abbindeverzögernden Wirkung der Metalloxide möglich. Diese Druckfestigkeiten liegen im gleichen Bereich wie die mit 2,5% Na_2HPO_4 -Lösung und erreichen maximal $1,8 \pm 0,7$ MPa. Üblicherweise liegen die Druckfestigkeiten der Apatit-Zemente (40-100 MPa) weit über denen der Bruschit-Zemente (1-24 MPa)^[61]. Aussagekräftig ist der Vergleich in diesem Fall nicht, da die Zemente mit 2,5% Na_2HPO_4 -Lösung nur bis circa 5%-6% SiO_2 -Dotierung HA bilden können und danach nicht mehr abbinden. Die Zemente mit MCPA und 0,5 M Citronensäure werden aber erst ab einer Dotierung von 5% SiO_2 untersucht, da, wie erwähnt, bei niedriger Dotierung der Zement sofort verklumpt. Außerdem sind beide unter unterschiedlichen PLR angemischt worden: Die Apatit-Zemente mit PLR 2 g/ml und die Bruschit-Zemente mit PLR 1,5 g/ml. Dies beeinflusst die Druckfestigkeiten stark. Generell ist die Druckfestigkeit bei steigendem PLR höher, da weniger Flüssigkeit eingelagert wird und somit die Porosität geringer ist^[79]. Dieser Effekt ist hier nicht zu erkennen.

Die Mikrostruktur der abgebundenen Zemente zeigt bei Beimischung der 2,5% Na_2HPO_4 -Lösung unabhängig der Dotierung und Temperierung ein homogenes amorphes Gefüge. Analog zu Berger *et al.* kommt es zu einer leichten Abnahme der Korngröße bei steigender Dotierung^[17]. Es sind keine HA-Kristalle zu erkennen. Im Gegensatz dazu sind bei MCPA und 0,5 M Citronensäure die typischen Brushitkristalle zu sehen. Dadurch wird das XRD-Ergebnis der Brushitproduktion bei undotierten $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ sowie mit Metall-Dotierungen bestätigt.

5.5 Einfluss der Herstellung und Lagerung

Die Herstellungs- und Lagerungsparameter der Prüfkörper sind entscheidende Faktoren für die Zementeigenschaften. Diese werden in den Studien oft ungenau beschrieben, wodurch ein Vergleich der Ergebnisse erschwert wird. Falls die Herstellung der Prüfkörper aus $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ in der Literatur angegeben ist, unterscheiden sich die beschriebenen Methoden meist. Gbureck *et al.* beschreiben die Herstellung mittels Edelstahlformen, in die die Zementpaste gestrichen wurde. Durch anschließende Kompression werden die Pasten zusätzlich verfestigt: Nach initialen Druck von 9 MPa werden die Zylinder nach 5 s mit einem Druck von 0,7 MPa für 2 h belastet. Anschließend erfolgt die Aushärtung bei Lagerung im Wasserbad für 22 Stunden bei 37 °C^[24, 25]. Dadurch erreichten die $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ -Zemente bei einem PLR von 2 g/ml Druckfestigkeiten von $10,58 \pm 1,55$ MPa. Diese Hebelarm-Methode wurde erstmals von Chow im Jahre 2000 beschrieben^[117]. Mit dieser Methode wird die Porosität der Zementmatrix herabgesetzt und die Festigkeit gesteigert. Unter realen klinischen Bedingungen können diese Festigkeiten aber nicht erreicht werden, da die Vorabverdichtung der Zementpasten während der Injektion nicht realisierbar ist. Die Verdichtung dient zum wissenschaftlichen Vergleich der Zemente *in vitro*, sowie zur Herstellung von biologisch modifizierten Keramiken^[79]. Aus diesem Grund wurden in der vorliegenden Arbeit die Prüfkörper ohne Hebelarm-Apparatur hergestellt. So erreichen die Zemente im Vergleich zur mechanischen Verdichtung nur etwa ein Fünftel der Festigkeit von Gbureck *et al.* Durch das manuelle Einbringen der Paste in Silikonformen wird die Reproduzierbarkeit erschwert. Unterschiedliche Verdichtung und Anpressdruck mit dem Spatel, Lufteinschlüsse und Kantendefekte beim Auslösen verhindern gleichmäßige Ergebnisse der sehr instabilen Prüfkörper.

Berger *et al.* geben ihre Herstellungsparameter lediglich unvollständig an. Er beschreibt keine Verdichtung und gibt Maße von 10 mm Höhe und 6 mm Durchmesser für die Prüfzylinder an^[23]. Dabei erreichen die $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ -Prüfkörper eine Druckfestigkeit von $0,91 \pm 0,2$ bei einem PLR von 5 g/ml mit Reinstwasser. In anderen Studien von Berger erreichen die Prüfkörper jedoch höhere Werte von 16 MPa bei einem PLR von 2,5 g/ml mit Citronensäure^[21]. Hier wird eine Kompression der Proben vermutet, die in der Studie nicht beschrieben wird. Aufgrund dessen wurde in der vorliegenden Arbeit ebenfalls die Festigkeit komprimierter Pulver untersucht. Dafür wurden Grünlinge mit einer Kraft von 25 N für 30 s verdichtet und anschließend 1 h in 0,1 M Citronensäure gelegt. Es ergaben sich Druckfestigkeiten von $8,04 \pm 0,67$ MPa, eine Steigerung um eine Potenz.

Der Einfluss der Herstellung bezieht sich auch auf das Pulver-Flüssigkeits-Verhältnis der Zementformulierung. Bei Gbureck *et al.* wurde das gleiche Verhältnis (PLR = 2 g/ml) beim Abbinden mit 2,5% Na_2HPO_4 -Lösung genutzt wie in dieser Arbeit. Berger *et al.* experimentierten mit vielen PLRs, die sich im Bereich von 2-7 g/ml bewegen^[21]. Aufgrund dieser Diskrepanz sind die Ergebnisse nur bedingt vergleichbar. Wenn das Pulver-Flüssigkeits-Verhältnis hoch ist, wird während des Abbindens weniger Flüssigkeit zwischen die Calciumphosphatpartikel gebunden und die Porosität sinkt. Bei niedriger Porosität steigt die Druckfestigkeit^[110]. Im Fall von $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ muss das Pulver 24 Stunden gemahlen werden, um den Zement als Einkomponenten-Zement abbinden lassen zu können. Diese Mahlung erhöht die Porosität, da aufgrund der vergrößerten Oberfläche mehr Flüssigkeit zum Benetzen der Pulverpartikel benötigt wird^[24].

Der Einfluss der Lagerung ist ausschlaggebend für die Druckfestigkeit und Bildung der HA-Phase. Die Zemente bei Gbureck *et al.* wurden nach dem Entformen der Probenkörper bei 100% relativer Luftfeuchtigkeit für 24 h im Wasserdampfbad bei 37°C gelagert. Berger *et al.* simulierte nach dem Abbinden die biologischen Konditionen mittels Einlage in SBF oder 0,1 M TRIS-HCL-Lösung bei pH 7,4 und 37 °C. Die Proben wurden bis zu acht Wochen eingelagert, während die Lösung wöchentlich gewechselt wurde. Berger *et al.* stellten fest, dass nur aufgrund der Einlagerung nach ein bis zwei Wochen Apatit entsteht. Bei Gbureck *et al.* bildete sich auch ohne diese Einla-

gerung HA. Die simulierte Körperflüssigkeit, SBF, ist eine Lösung, die der Ionenkonzentration des menschlichen Blutplasmas ähnelt. Dabei herrscht ein physiologischer pH-Wert. Diese Flüssigkeit wurde von Kokubo *et al.* entwickelt, um die Bildung einer Apatitschicht auf Implantatoberflächen und deren Knochenaktivität zu prüfen. Dabei fallen die Calcium- und Phosphationen aus der SBF-Lösung aus und lagern sich an das Implantat an^[118]. TRIS-HCL-Lösung ($C_4H_{11}NO_3$) ist eine schwach basische Pufferlösung, die den pH-Wert bei 7,4 einstellt. Die Pufferkapazität liegt im Bereich von 7,2 bis 9. In der Medizin wird sie auch als Infusion bei metabolischer Azidose gegeben. Berger *et al.* weist bei beiden Lösungen die Existenz der hauptkristallinen Phase $Ca_2KNa(PO_4)_2$ und die Bildung von Apatit nach. In der vorliegenden Arbeit wurde der Versuch mit 0,1 M TRIS-HCL-Lösung bei pH 7,4 und 37 °C reproduziert. Dabei wurde $Ca_2KNa(PO_4)_2 + 3\%MgO$ nach dem Abbinden mit Reinstwasser für vier Wochen eingelagert. Im Vergleich zum nicht-eingelagerten Zement entstand Apatit, das durch XRD nachgewiesen werden konnte. Berger *et al.* nennt in seiner Arbeit keine Begründung dessen. Magnesium ist, wie in Kap. 5.2 erklärt, ein Abbinde-Inhibitor der Zemente. Denkbar ist eine Reaktion der freien Ionen der Pufferlösung, die mit den Magnesiumionen eine Verbindung eingehen. HA bildet sich aus dem Zement, der noch nicht reagiert hat und jetzt genug Zeit hat auch mit den ausfallenden Ionen, die während der Abbindereaktion nicht zur Verfügung standen zu reagieren. Somit wird die Hemmung der Mg^{2+} -Ionen vermindert^[119]. Demnach kann die vierwöchige Einlagerung nur ein zeitlicher Vorteil gegenüber dem 24-stündigen Einlagern sein und zu einer langsamen Apatitbildung führen.

6 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Materialeigenschaften der CPC hinsichtlich ihres Aushärteverhaltens mit unterschiedlichen Herstellungs- und Versuchsparametern systematisch zu analysieren. Die Zementkomponente $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ wurde mit den Additiven SiO_2 oder MgO in verschiedenen prozentualen Anteilen dotiert. Die Pulver wurden entweder bei $1050\text{ }^\circ\text{C}$ gesintert oder bei $> 1500\text{ }^\circ\text{C}$ geschmolzen. Die Abbindereaktion erfolgte nach 24-stündiger Mahlung mit Wasser, Na_2HPO_4 , $0,1\text{ M}$ Citronensäure oder mit MCPA und $0,5\text{ M}$ Citronensäure. Im Fokus stand die Beeinflussung der HA-Produktion in Abhängigkeit der Parameter.

Die pH-Werte der Pasten spiegeln den basischen Charakter des $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ wider. Dieser lag beim Abbinden mit H_2O bei maximal 11,3. Der pH-Wert sankt bei Zugabe von SiO_2 und stieg bei MgO . Das Abbinden der Zemente mit $2,5\%$ Na_2HPO_4 -Lösung wurde bei steigendem Metalloxid-Zusatz verzögert, ab $> 6\%$ -igen Dotierungen sogar verhindert. Bei Zusatz von 6% SiO_2 ergaben sich maximale Abbindezeiten von bis zu 20 min (2,5-fach langsamer als undotiert). Die mechanischen Druckfestigkeiten lagen bei durchschnittlichen Werten von 1-2 MPa. Bei 3% - 5% - SiO_2 -Dotierung war eine leichte Steigerung der Druckfestigkeit zu erkennen, die nach weiterer Dotierung extrem abfiel. Bei jeglicher MgO -Dotierung wurde eine Verminderung der Druckfestigkeit festgestellt. Die Analyse der Phasenzusammensetzung zeigte auch ein Nicht-Abbinden bei höherer Dotierung. Nur bei undotierten $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ -Zement oder einem Metalloxid-Anteil von weniger als 6% entstand Apatit. Bei Zugabe von 3% SiO_2 ist die HA-Produktion deutlicher als bei 3% MgO . Ursächlich für das Nicht-Abbinden zu HA bei höherer Dotierung war die abbindeverzögernde Wirkung der Additive, sowie die Transformation der Pulver zu β -TCP bei höherer Dotierung. Ein Einfluss der Sintertemperatur auf die HA-Produktion konnte nicht festgestellt werden.

Trotz der exzellenten Biokompatibilität von Silizium und Magnesium vermindert eine Metalloxid-Dotierung die Abbindefähigkeiten der $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ -Zemente. Die resultierenden mechanischen Eigenschaften erweisen sich als klinisch unzureichend. Die undotierten $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ -Zemente, die zu HA abbinden, eignen sich chirurgisch gesehen eventuell in gering kraftbelasteten Defektbereichen.

7 Literaturverzeichnis

- [1] Barth, A., *Über histologische Befunde nach Knochenimplantation*. Archiv für klinische Chirurgie, 1893. **46**: p. 409-417.
- [2] Barth, A., *Histologische Untersuchungen über Knochenimplantationen*. 1895: Beiträge zur pathologischen Anatomie und allgemeinen Pathologie.
- [3] Ehrenfeld, M. and N. Schwenzer, *Zahnärztliche Chirurgie*. 2009: Thieme.
- [4] Linhart, W., D. Briem, A. Peters, W. Lehmann, J. Windolf, and J.M. Rueger, *Resorbierbare Kalziumphosphatzemente*. Trauma und Berufskrankheit, 2004. **6**(4): p. 277-284.
- [5] Albee F, M.H., *Studies in bone growth*. Annals of Surgery, 1920. **71**: p. 32-38.
- [6] Jerosch, J., A. Bader, and G. Uhr, *Knochen: Curasan-Taschenatlas spezial*. 2002: Thieme Georg Verlag.
- [7] Klein, C.P.A.T., A.A. Driessen, K. de Groot, and A. van den Hooff, *Biodegradation behavior of various calcium phosphate materials in bone tissue*. Journal of Biomedical Materials Research, 1983. **17**(5): p. 769-784.
- [8] Eggli, P.S., W. Moller, and R.K. Schenk, *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*. Clinical Orthopaedics and Related Research, 1988. **232**: p. 127-138.
- [9] Köster, K., E. Karbe, H. Kramer, H. Heide, and R. König, *Experimenteller Knochenersatz durch resorbierbare Calciumphosphat-Keramik*. Langenbecks Archiv für Chirurgie, 1976. **341**(2): p. 77-86.
- [10] Kingery, W.D., *Fundamental Study of Phosphate Bonding in Refractories: I, Literature Review*. Journal of the American Ceramic Society, 1950. **33**(8): p. 239-241.
- [11] Brown, P.W. and A.C. Society, *Cements Research Progress: 1986*. 1987.
- [12] Takagi, S., L.C. Chow, and K. Ishikawa, *Formation of hydroxyapatite in new calcium phosphate cements*. Biomaterials, 1998. **19**(17): p. 1593-1599.
- [13] Hofmann, M.P., S.N. Nazhat, U. Gbureck, and J.E. Barralet, *Real-time monitoring of the setting reaction of brushite-forming cement using isothermal differential scanning calorimetry*. Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials, 2006. **79B**(2): p. 360-364.
- [14] Grover, L.M., U. Gbureck, A.J. Wright, M. Tremayne, and J.E. Barralet, *Biologically mediated resorption of brushite cement in vitro*. Biomaterials, 2006. **27**(10): p. 2178-2185.

- [15] Gildenhaar, R., G. Berger, E. Lehmann, M. Stiller, C. Koch, P. Ducheyne, A. Rack, H. Seligmann, S. Jonscher, and C. Knabe, *A Comparative Study of the Biodegradability of Calcium-Alkali-Orthophosphate Ceramics in Vitro and in Vivo*. Key Engineering Materials, 2007. **330-332**: p. 63-66.
- [16] Knabe, C., G. Berger, R. Gildenhaar, J. Meyer, C.R. Howlett, B. Markovic, and H. Zreiqat, *Effect of rapidly resorbable calcium phosphates and a calcium phosphate bone cement on the expression of bone-related genes and proteins in vitro*. Journal of Biomedical Materials Research Part A, 2004. **69A**(1): p. 145-154.
- [17] Berger, G., R. Gildenhaar, and U. Ploska, *Rapid resorbable, glassy crystalline materials on the basis of calcium alkali orthophosphates*. Biomaterials, 1995. **16**(16): p. 1241-1248.
- [18] Driessens, F.C.M., M.G. Boltong, E.A.P. de Maeyer, R. Wenz, B. Nies, and J.A. Planell, *The Ca/P range of nanoapatitic calcium phosphate cements*. Biomaterials, 2002. **23**(19): p. 4011-4017.
- [19] Driessens, F.C.M., M.G. Boltong, O. Bermúdez, J.A. Planell, M.P. Ginebra, and E. Fernández, *Effective formulations for the preparation of calcium phosphate bone cements*. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 1994. **5**(3): p. 164-170.
- [20] Müller-Mai, C.M., G. Berger, M. Stiller, R. Gildenhaar, D. Jörn, U. Ploska, A. Houshmand, A. Bednarek, C. Koch, and C. Knabe, *Evaluation of degradable bone cements for percutaneous augmentation of bone defects. Untersuchungen an degradierbaren Knochenzementen zur perkutanen Augmentation von Knochendefekten*. Materialwissenschaft und Werkstofftechnik, 2010. **41**(12): p. 1040-1047.
- [21] Gildenhaar, R., G. Berger, E. Lehmann, and C. Knabe, *Development of Alkali Containing Calcium Phosphate Cements*. Key Engineering Materials, 2008. **361-363**: p. 331-334.
- [22] Jörn, D., R. Gildenhaar, G. Berger, M. Stiller, and C. Knabe, *Behaviour of Calcium Alkali Orthophosphate Cements under Simulated Implantation Conditions*. Key Engineering Materials, 2009. **396-398**: p. 213-216.
- [23] Berger, G., R. Gildenhaar, J. Pauli, and H. Marx, *Preparation and Characterization of New Self-Setting Calcium Phosphate Cements Based on Alkali Containing Orthophosphates*. Key Engineering Materials, 2005. **284-286**: p. 121-124.
- [24] Gbureck, U., R. Thull, and J.E. Barralet, *Alkali ion substituted calcium phosphate cement formation from mechanically activated reactants*. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 2005. **16**(5): p. 423-427.
- [25] Gbureck, U., O. Knappe, L.M. Grover, and J.E. Barralet, *Antimicrobial potency of alkali ion substituted calcium phosphate cements*. Biomaterials, 2005. **26**(34): p. 6880-6886.
- [26] LeGeros, R.Z., *Calcium phosphates in oral biology and medicine*. Monographs in oral science, 1991. **15**: p. 1-201.
- [27] Dorozhkin, S.V. and M. Epple, *Biological and Medical Significance of Calcium Phosphates*. Angewandte Chemie International Edition, 2002. **41**(17): p. 3130-3146.

- [28] Driessens F, V.R., *Relation between physico-chemical solubility and biodegradability of calcium phosphates in Implant materials in biofunction: proceedings of the Seventh European Conference on Biomaterials, Amsterdam, The Netherlands, September 8-11, 1987*, C. de Putter, Editor. 1988, Elsevier.
- [29] Holzapfel, B.M., J.C. Reichert, J.-T. Schantz, U. Gbureck, L. Rackwitz, U. Nöth, F. Jakob, M. Rudert, J. Groll, and D.W. Hutmacher, *How smart do biomaterials need to be? A translational science and clinical point of view*. Advanced Drug Delivery Reviews, 2013. **65**(4): p. 581-603.
- [30] Bohner, M., *Calcium orthophosphates in medicine: from ceramics to calcium phosphate cements*. Injury, 2000. **31**, **Supplement 4**(0): p. 37-47.
- [31] Elliott, J.C., *Structure and Chemistry of the Apatites and Other Calcium Orthophosphates*. 1994: ELSEVIER SCIENCE & TECHNOLOGY.
- [32] Constantz, B., I. Ison, M. Fulmer, R. Poser, S. Smith, M. VanWagoner, J. Ross, S. Goldstein, J. Jupiter, and D. Rosenthal, *Skeletal repair by in situ formation of the mineral phase of bone*. Science, 1995. **267**(5205): p. 1796-1799.
- [33] Mirtchi, A.A., J. Lemaitre, and N. Terao, *Calcium phosphate cements: study of the β -tricalcium phosphate — monocalcium phosphate system*. Biomaterials, 1989. **10**(7): p. 475-480.
- [34] Neumann, M., *Synthese und Charakterisierung von Calciumcarbonat-Phasen und Calciumphosphat-basierter Knochenersatzmaterialien*. 2009: GRIN Verlag.
- [35] Constantz, B.R., B.M. Barr, I.C. Ison, M.T. Fulmer, J. Baker, L. McKinney, S.B. Goodman, S. Gunasekaran, D.C. Delaney, J. Ross, and R.D. Poser, *Histological, chemical, and crystallographic analysis of four calcium phosphate cements in different rabbit osseous sites*. Journal of Biomedical Materials Research, 1998. **43**(4): p. 451-461.
- [36] Munting, E., A.A. Mirtchi, and J. Lemaitre, *Bone repair of defects filled with a phosphocalcic hydraulic cement: an in vivo study*. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 1993. **4**(3): p. 337-344.
- [37] Lénárt, G., G. Bidló, and J. Pintér, *Some Basic Problems in the Examination of the Calcium Hydrogen Phosphates of Bone*. Clinical Orthopaedics and Related Research, 1972. **83**: p. 263-272.
- [38] Gressner, A.M. and T. Arndt, *Springer Lexikon Klinische Chemie: Medizinische Labordiagnostik von A bis Z*. 2007: Springer Medizin Verlag.
- [39] Krambeck, A.E., S.E. Handa, A.P. Evan, and J.E. Lingeman, *Profile of the brushite stone former*. J Urol, 2010. **184**(4): p. 1367-71.
- [40] Walzel, E., *Biological Mineralization and Demineralization. Life Sciences Research Report 23. Herausgegeben von G. H. Nancollas. 415 Seiten, 82 Abb., 15 Tab. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1982*. Food / Nahrung, 1983. **27**(7): p. 644-644.

7 Literaturverzeichnis

- [41] Jensen, A.T. and J. Rathlev, *Calcium Hydrogen Orthophosphate 2-Hydrate and Calcium Hydrogen Orthophosphate*, in *Inorganic Syntheses*. 2007, John Wiley & Sons, Inc. p. 19-22.
- [42] Fallschüssel, G.K.H., *Kalziumphosphatkeramiken in der Zahnmedizin*. 1987: Quintessenz-Verlag-GmbH.
- [43] Suchanek, W. and M. Yoshimura, *Processing and properties of hydroxyapatite-based biomaterials for use as hard tissue replacement implants*. *Journal of Materials Research*, 1998. **13**(01): p. 94-117.
- [44] Costantino, P.D., C.D. Friedman, K. Jones, L.C. Chow, and G.A. Sisson, *Experimental Hydroxyapatite Cement Cranioplasty*. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 1992. **90**(2): p. 174-185.
- [45] Chow, L.C., M. Markovic, and S. Takagi, *Formation of Hydroxyapatite in Cement Systems: Effects of Phosphate, Phosphorous, Sulfur and Silicon and the related Elements*. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 1999. **144**(1): p. 129-132.
- [46] Sailer, H.F. and F.E. Weber, *Knochenersatzmaterialien*. *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie*, 2000. **4**(1): p. 384-391.
- [47] Driessens, F.C.M., M.G. Boltong, O. Bermudez, and J.A. Planell, *Formulation and setting times of some calcium orthophosphate cements: a pilot study*. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 1993. **4**(5): p. 503-508.
- [48] Fernández, E., F.J. Gil, M.P. Ginebra, F.C.M. Driessens, J.A. Planell, and S.M. Best, *Calcium phosphate bone cements for clinical applications. Part II: Precipitate formation during setting reactions*. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 1999. **10**(3): p. 177-183.
- [49] Fukase, Y., E.D. Eanes, S. Takag, L.C. Chow, and W.E. Brown, *Setting Reactions and Compressive Strengths of Calcium Phosphate Cements*. *Journal of Dental Research*, 1990. **69**(12): p. 1852-1856.
- [50] Liu, C., W. Shen, Y. Gu, and L. Hu, *Mechanism of the hardening process for a hydroxyapatite cement*. *Journal of biomedical materials research*, 1997. **35**(1): p. 75-80.
- [51] Kouassi, M., P. Michălesco, A. Lacoste-Armynot, and P. Boudeville, *Antibacterial Effect of a Hydraulic Calcium Phosphate Cement for Dental Applications*. *Journal of Endodontics*, 2003. **29**(2): p. 100-103.
- [52] Yeong, K.C.B., J. Wang, and S.C. Ng, *Mechanochemical synthesis of nanocrystalline hydroxyapatite from CaO and CaHPO₄*. *Biomaterials*, 2001. **22**(20): p. 2705-2712.
- [53] De Maeyer, E.A.P., R.M.H. Verbeeck, and C.W.J. Vercruyse, *Conversion of octacalcium phosphate in calcium phosphate cements*. *Journal of Biomedical Materials Research*, 2000. **52**(1): p. 95-106.

- [54] Ginebra, M.P., E. Fernandez, E.A.P. De Maeyer, R.M.H. Verbeeck, M.G. Boltong, J. Ginebra, F.C.M. Driessens, and J.A. Planell, *Setting Reaction and Hardening of an Apatitic Calcium Phosphate Cement*. Journal of Dental Research, 1997. **76**(4): p. 905-912.
- [55] Lee, D.D., C. Rey, M. Aiolova, and A. Tofighi, *Methods and products related to the physical conversion of reactive amorphous calcium phosphate*. 2000, Google Patents.
- [56] Lee, D.D., C. Rey, and M. Aiolova, *Synthesis of reactive amorphous calcium phosphates*. 1997, Google Patents.
- [57] Ginebra, M.P., E. Fernández, F.C.M. Driessens, M.G. Boltong, J. Muntasell, J. Font, and J.A. Planell, *The effects of temperature on the behaviour of an apatitic calcium phosphate cement*. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 1995. **6**(12): p. 857-860.
- [58] Ginebra, M.-P., E. Fernández, F.C.M. Driessens, and J.A. Planell, *Modeling of the Hydrolysis of α -Tricalcium Phosphate*. Journal of the American Ceramic Society, 1999. **82**(10): p. 2808-2812.
- [59] Fernández, E., F.J. Gil, S.M. Best, M.P. Ginebra, F.C.M. Driessens, and J.A. Planell, *Improvement of the mechanical properties of new calcium phosphate bone cements in the CaHPO_4 - α - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ system: Compressive strength and microstructural development*. Journal of Biomedical Materials Research, 1998. **41**(4): p. 560-567.
- [60] Gbureck, U., J.E. Barralet, L. Radu, H.G. Klinger, and R. Thull, *Amorphous α -Tricalcium Phosphate: Preparation and Aqueous Setting Reaction*. Journal of the American Ceramic Society, 2004. **87**(6): p. 1126-1132.
- [61] Charrière, E., S. Terrazzoni, C. Pittet, P. Mordasini, M. Dutoit, J. Lemaître, and P. Zysset, *Mechanical characterization of brushite and hydroxyapatite cements*. Biomaterials, 2001. **22**(21): p. 2937-2945.
- [62] Krell, K.F. and J.S. Wefel, *A calcium phosphate cement root canal sealer—Scanning electron microscopic analysis*. Journal of Endodontics, 1984. **10**(12): p. 571-576.
- [63] Kveton, J.F., *Obliteration of the eustachian tube using hydroxyapatite cement: a permanent technique*. The Laryngoscope, 1996. **106**(10): p. 1241-1243.
- [64] Pistner, H., J. Reuther, E. Reinhart, N. Kübler, and B. Priessnitz, *Neuer Hydroxylapatitzement für die kraniofaciale Chirurgie*. Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, 1998. **2**(1): p. 37-40.
- [65] Bangert, K., *Herstellung und Charakterisierung von Calciumorthosphosphaten für die Anwendung als Knochenersatzwerkstoffe*. 2006.
- [66] Miyamoto, Y., T. Toh, K. Ishikawa, T. Yuasa, M. Nagayama, and K. Suzuki, *Effect of added NaHCO_3 on the basic properties of apatite cement*. Journal of biomedical materials research, 2001. **54**(3): p. 311-319.
- [67] Bohner, M., P. Van Landuyt, H.P. Merkle, and J. Lemaitre, *Composition effects on the pH of a hydraulic calcium phosphate cement*. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 1997. **8**(11): p. 675-681.

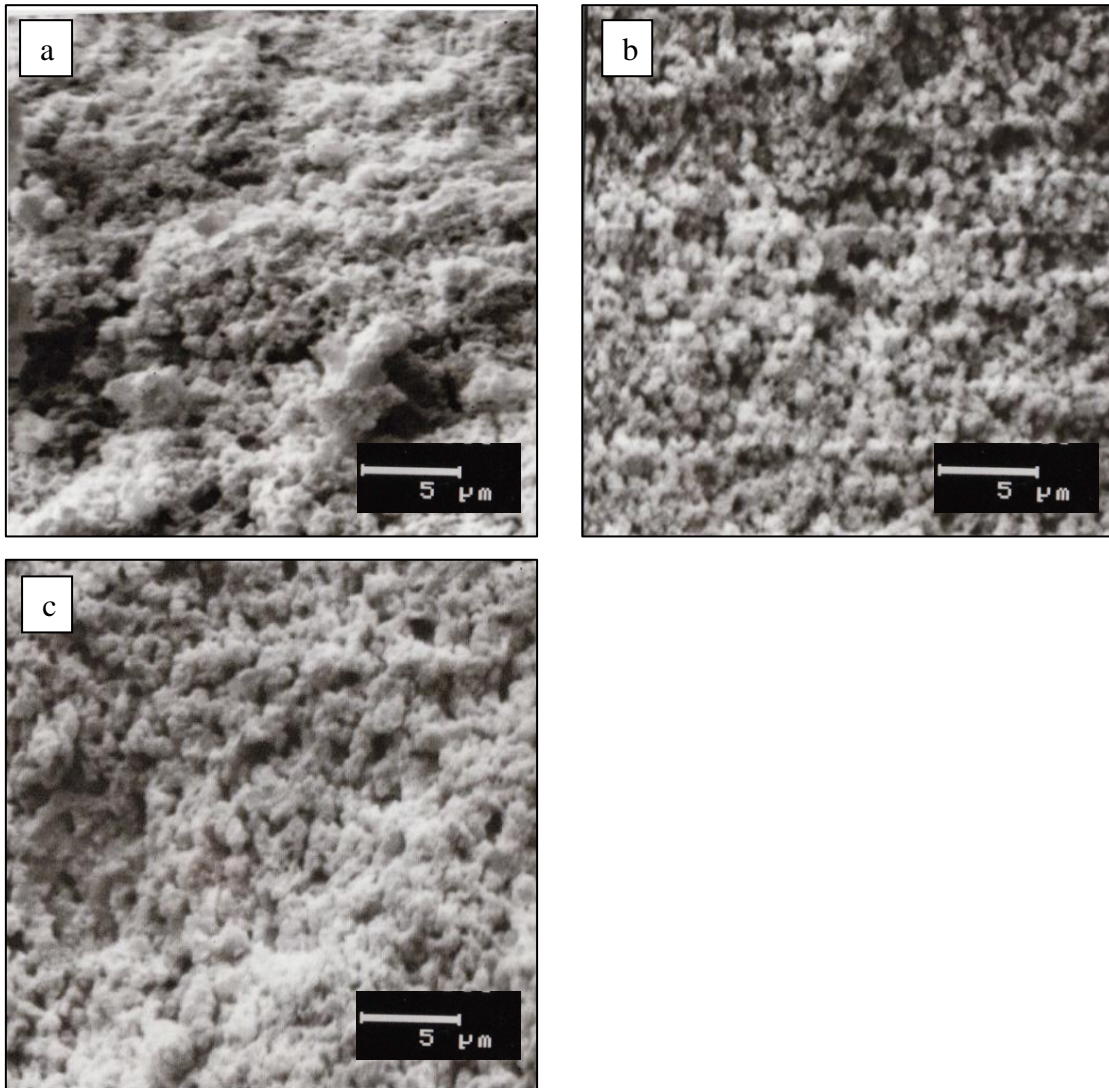
- [68] Van Landuyt, B. Peter, L. Beluze, and J. Lemaître, *Reinforcement of osteosynthesis screws with brushite cement*. Bone, 1999. **25**(2, Supplement 1): p. 95-98.
- [69] Bohner, M., H.P. Merkle, P.V. Landuyt, G. Trophardy, and J. Lemaitre, *Effect of several additives and their admixtures on the physico-chemical properties of a calcium phosphate cement*. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 2000. **11**(2): p. 111-116.
- [70] Bohner, M., J. Lemaitre, and T.A. Ring, *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**(6): p. 1427-1434.
- [71] Pittet, C. and J. Lemaître, *Mechanical characterization of brushite cements: A Mohr circles' approach*. Journal of Biomedical Materials Research, 2000. **53**(6): p. 769-780.
- [72] Miyamoto, Y., K. Ishikawa, H. Fukao, M. Sawada, M. Nagayama, M. Kon, and K. Asaoka, *In vivo setting behaviour of fast-setting calcium phosphate cement*. Biomaterials, 1995. **16**(11): p. 855-860.
- [73] Ohura, K., M. Bohner, P. Hardouin, J. Lemaître, G. Pasquier, and B. Flautre, *Resorption of, and bone formation from, new β -tricalcium phosphate-monocalcium phosphate cements: An in vivo study*. Journal of Biomedical Materials Research, 1996. **30**(2): p. 193-200.
- [74] Flautre, B., C. Delecourt, M.C. Blary, P. Van Landuyt, J. Lemaître, and P. Hardouin, *Volume effect on biological properties of a calcium phosphate hydraulic cement: experimental study in sheep*. Bone, 1999. **25**(2, Supplement 1): p. 35-39.
- [75] Gbureck, U., O. Grolms, J.E. Barralet, L.M. Grover, and R. Thull, *Mechanical activation and cement formation of β -tricalcium phosphate*. Biomaterials, 2003. **24**(23): p. 4123-4131.
- [76] Gbureck, U., J.E. Barralet, M.P. Hofmann, and R. Thull, *Nanocrystalline Tetracalcium Phosphate Cement*. Journal of Dental Research, 2004. **83**(5): p. 425-428.
- [77] Gbureck, U., J.E. Barralet, M. Hofmann, and R. Thull, *Mechanical Activation of Tetracalcium Phosphate*. Journal of the American Ceramic Society, 2004. **87**(2): p. 311-313.
- [78] 266-08e1, A.-S.C., *Standard Test Method for Time of Setting of Hydraulic-Cement Paste by Gillmore Needles*. ASTM International, 2008.
- [79] Gbureck, U., J. Barralet, L. Grover, M. Hofmann, and R. Thull, *Mechanische Festigkeit und Porosität von Calciumphosphat-Zementen*. Biomaterialien, 2003. **4**(4): p. 258-263.
- [80] Barralet, J.E., M. Hofmann, L.M. Grover, and U. Gbureck, *High-Strength Apatitic Cement by Modification with α -Hydroxy Acid Salts*. Advanced Materials, 2003. **15**(24): p. 2091-2094.
- [81] Ferná'ndez, E., F.J. Gil, M.P. Ginebra, F.C.M. Driessens, J.A. Planell, and S.M. Best, *Calcium phosphate bone cements for clinical applications. Part I: Solution chemistry*. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 1999. **10**(3): p. 169-176.

- [82] Bandyopadhyay, S. Bernard, W. Xue, and S. Bose, *Calcium Phosphate-Based Resorbable Ceramics: Influence of MgO, ZnO, and SiO₂ Dopants*. Journal of the American Ceramic Society, 2006. **89**(9): p. 2675-2688.
- [83] Ginebra, M.G. Boltong, F.C.M. Driessens, O. Bermúdez, E. Fernández, and J.A. Planell, *Preparation and properties of some magnesium-containing calcium phosphate cements*. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 1994. **5**(2): p. 103-107.
- [84] Amjad, Z., P.G. Koutsoukos, and G.H. Nancollas, *The crystallization of hydroxyapatite and fluorapatite in the presence of magnesium ions*. Journal of Colloid and Interface Science, 1984. **101**(1): p. 250-256.
- [85] Eanes, E.D. and S.L. Rattner, *The Effect of Magnesium on Apatite Formation in Seeded Supersaturated Solutions at pH 7.4*. Journal of Dental Research, 1981. **60**(9): p. 1719-1723.
- [86] Bermúdez, O., M.G. Boltong, F.C.M. Driessens, M.P. Ginebra, E. Fernández, and J.A. Planell, *Chloride- and alkali-containing calcium phosphates as basic materials to prepare calcium phosphate cements*. Biomaterials, 1994. **15**(12): p. 1019-1023.
- [87] Zerbo, A.L.J.J. Bronckers, G.L. De Lange, E.H. Burger, and G.J. Van Beek, *Histology of human alveolar bone regeneration with a porous tricalcium phosphate*. Clinical Oral Implants Research, 2001. **12**(4): p. 379-384.
- [88] Jinlong, N., Z. Zhenxi, J. Dazong, Y. Shenghong, M. Guanglai, and W. Keguang, *Preparation, structure and solubility of Ca₂KNa(PO₄)₂*. Journal of Materials Science, 2001. **36**(15): p. 3805-3808.
- [89] Ploska, U., R. Gildenhaar, and G. Berger, *Resorbable Biomaterials Based on Calcium Phosphates: Determination of In Vitro Solubility Applying the ISO 10993-14 (First Experiences)*. Key Engineering Materials, 2005. **284-286**: p. 485-488.
- [90] Knabe, C., G. Berger, R. Gildenhaar, C.R. Howlett, B. Markovic, and H. Zreiqat, *The functional expression of human bone-derived cells grown on rapidly resorbable calcium phosphate ceramics*. Biomaterials, 2004. **25**(2): p. 335-344.
- [91] Knabe, C., R. Gildenhaar, G. Berger, W. Ostapowicz, R. Fitzner, R.J. Radlanski, and U. Gross, *Morphological evaluation of osteoblasts cultured on different calcium phosphate ceramics*. Biomaterials, 1997. **18**(20): p. 1339-1347.
- [92] Knabe, C., M. Stiller, G. Berger, D. Reif, R. Gildenhaar, C.R. Howlett, and H. Zreiqat, *The effect of bioactive glass ceramics on the expression of bone-related genes and proteins in vitro*. Clinical Oral Implants Research, 2005. **16**(1): p. 119-127.
- [93] Paul, W. and C. Sharma, *Effect of calcium, zinc and magnesium on the attachment and spreading of osteoblast like cells onto ceramic matrices*. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 2007. **18**(5): p. 699-703.
- [94] Wan, Y.Z., Y. Huang, F. He, Y.L. Wang, Z.G. Zhao, and H.F. Ding, *Effect of Mg ion implantation on calcium phosphate formation on titanium*. Surface and Coatings Technology, 2006. **201**(6): p. 2904-2909.

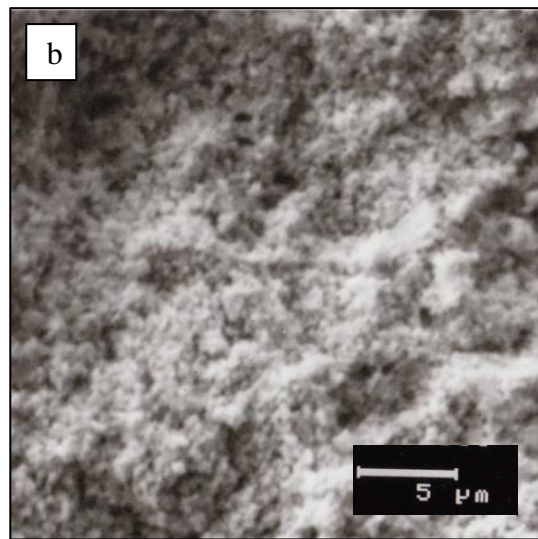
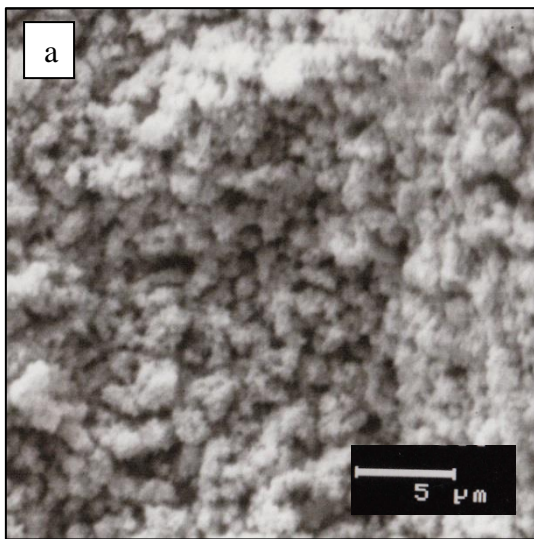
- [95] Xue, W., K. Dahlquist, A. Banerjee, A. Bandyopadhyay, and S. Bose, *Synthesis and characterization of tricalcium phosphate with Zn and Mg based dopants*. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 2008. **19**(7): p. 2669-2677.
- [96] Ginebra, M.P., M.G. Boltong, E. FernÁndez, J.A. Planell, and F.C.M. Driessens, *Effect of various additives and temperature on some properties of an apatitic calcium phosphate cement*. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 1995. **6**(10): p. 612-616.
- [97] Carlisle, E.M., *Silicon: A Possible Factor in Bone Calcification*. Science, 1970. **167**(3916): p. 279-280.
- [98] Hing, K.A., P.A. Revell, N. Smith, and T. Buckland, *Effect of silicon level on rate, quality and progression of bone healing within silicate-substituted porous hydroxyapatite scaffolds*. Biomaterials, 2006. **27**(29): p. 5014-5026.
- [99] Glass, Y., P. Eickholz, G.-H. Nentwig, and B. Dannewitz, *Glossar der Grundbegriffe für die Praxis: Knochenersatz-und-aufbaumaterialien*. Parodontologie, 2008. **19**(4): p. 465-474.
- [100] Marques, P.A., M. Magalhaes, R.N. Correia, and M. Vallet-Regí, *Synthesis and characterisation of silicon-substituted hydroxyapatite*. Key Engineering Materials, 2000. **192**: p. 247-250.
- [101] Sayer, M., A.D. Stratilatov, J. Reid, L. Calderin, M.J. Stott, X. Yin, M. MacKenzie, T.J.N. Smith, J.A. Hendry, and S.D. Langstaff, *Structure and composition of silicon-stabilized tricalcium phosphate*. Biomaterials, 2003. **24**(3): p. 369-382.
- [102] Bohner, M., *Silicon-substituted calcium phosphates – A critical view*. Biomaterials, 2009. **30**(32): p. 6403-6406.
- [103] Camiré, C.L., S. Jegou Saint-Jean, C. Mochales, P. Nevsten, J.-S. Wang, L. Lidgren, I. McCarthy, and M.-P. Ginebra, *Material characterization and in vivo behavior of silicon substituted α -tricalcium phosphate cement*. Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials, 2006. **76B**(2): p. 424-431.
- [104] Horiba, L., *Instruction manual laser scattering particle sizer distribution analyzer LA-300*, L. Horiba, Editor. 2000: Kyoto.
- [105] Allen, T., *Powder Sampling and Particle Size Determination*. 2003: Elsevier Science.
- [106] Bohren, C.F. and D.R. Huffman, *Absorption and scattering of light by small particles*. 1983: Wiley.
- [107] Reimer, L. and G. Pfefferkorn, *Raster-Elektronenmikroskopie*. 1977: Springer London, Limited.
- [108] Filies, O., *Röntgenreflektometrie zur Analyse von Dünnschichtsystemen: Technischer Anhang - DiffTool Hilfe und Referenzhandbuch*. 1997.
- [109] <http://www.icdd.com/index.htm>, *International Centre for Diffraction Data (ICDD). Database/PDF No. 49-0335*. 1984, in *Russ J Inorg Chem*.

- [110] Ryshkewitch, E., *Compression Strength of Porous Sintered Alumina and Zirconia*. Journal of the American Ceramic Society, 1953. **36**(2): p. 65-68.
- [111] Zheng, L., C. Xuehua, and T. Mingshu, *Hydration and setting time of MgO-type expansive cement*. Cement and Concrete Research, 1992. **22**(1): p. 1-5.
- [112] Gbureck, U., K. Spatz, and R. Thull, *Improvement of Mechanical Properties of Self Setting Calcium Phosphate Bone Cements Mixed With Different Metal Oxides*. Materialwissenschaft und Werkstofftechnik, 2003. **34**(12): p. 1036-1040.
- [113] Ritschel, K., *Dotierung von Tetracalciumphosphat mit biokompatiblen Additiven zur Steigerung der mechanischen Festigkeit von Calciumphosphat-Knochenzement*. 2006.
- [114] Shi, C., *An overview on the activation of reactivity of natural pozzolans*. Canadian Journal of Civil Engineering, 2001. **28**(5): p. 778-786.
- [115] Yamamoto, O., J. Sawai, and T. Sasamoto, *Change in antibacterial characteristics with doping amount of ZnO in MgO-ZnO solid solution*. International Journal of Inorganic Materials, 2000. **2**(5): p. 451-454.
- [116] Sawai, J., E. Kawada, F. Kanou, H. Igarashi, A. Hashimoto, T. Kokugan, and M. Shimizu, *Detection of active oxygen generated from ceramic powders having antibacterial activity*. Journal of chemical engineering of Japan, 1996. **29**(4): p. 627-633.
- [117] Chow, L.C., S. Hirayama, S. Takagi, and E. Parry, *Diametral tensile strength and compressive strength of a calcium phosphate cement: Effect of applied pressure*. Journal of Biomedical Materials Research, 2000. **53**(5): p. 511-517.
- [118] Lu, X. and Y. Leng, *Theoretical analysis of calcium phosphate precipitation in simulated body fluid*. Biomaterials, 2005. **26**(10): p. 1097-1108.
- [119] Ma, J., C.Z. Chen, D.G. Wang, Y. Jiao, and J.Z. Shi, *Effect of magnesia on the degradability and bioactivity of sol-gel derived SiO₂-CaO-MgO-P₂O₅ system glasses*. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2010. **81**(1): p. 87-95.

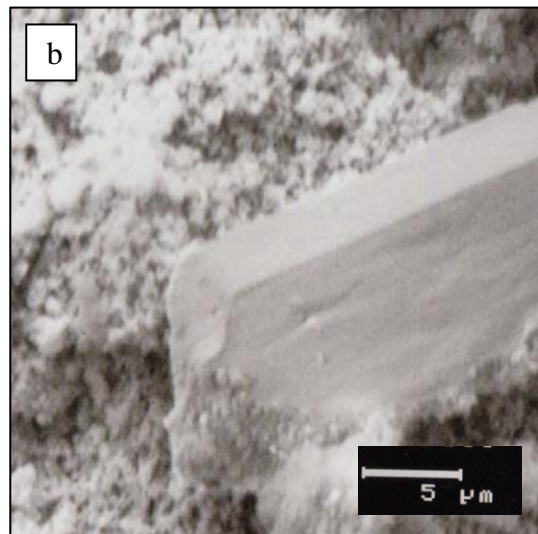
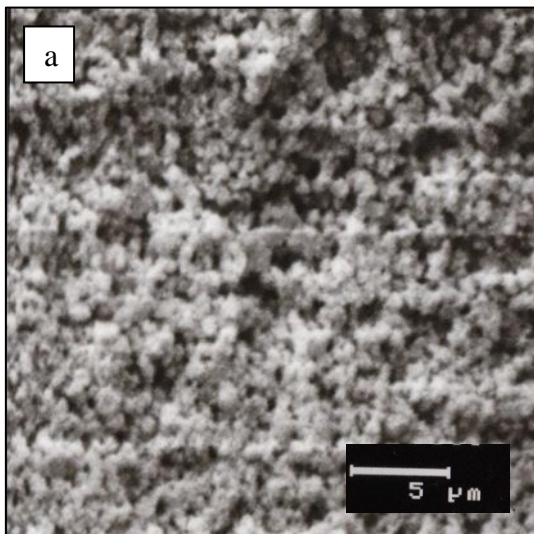
8 Anhang



Anhang A.: $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ mit unterschiedlichem SiO_2 -Gehalt nach Abbinden mit Na_2HPO_4 , Sinter Temperatur 1500°C , 24 h gemahlen, a) ohne SiO_2 b) +3% SiO_2 c) +6% SiO_2 .

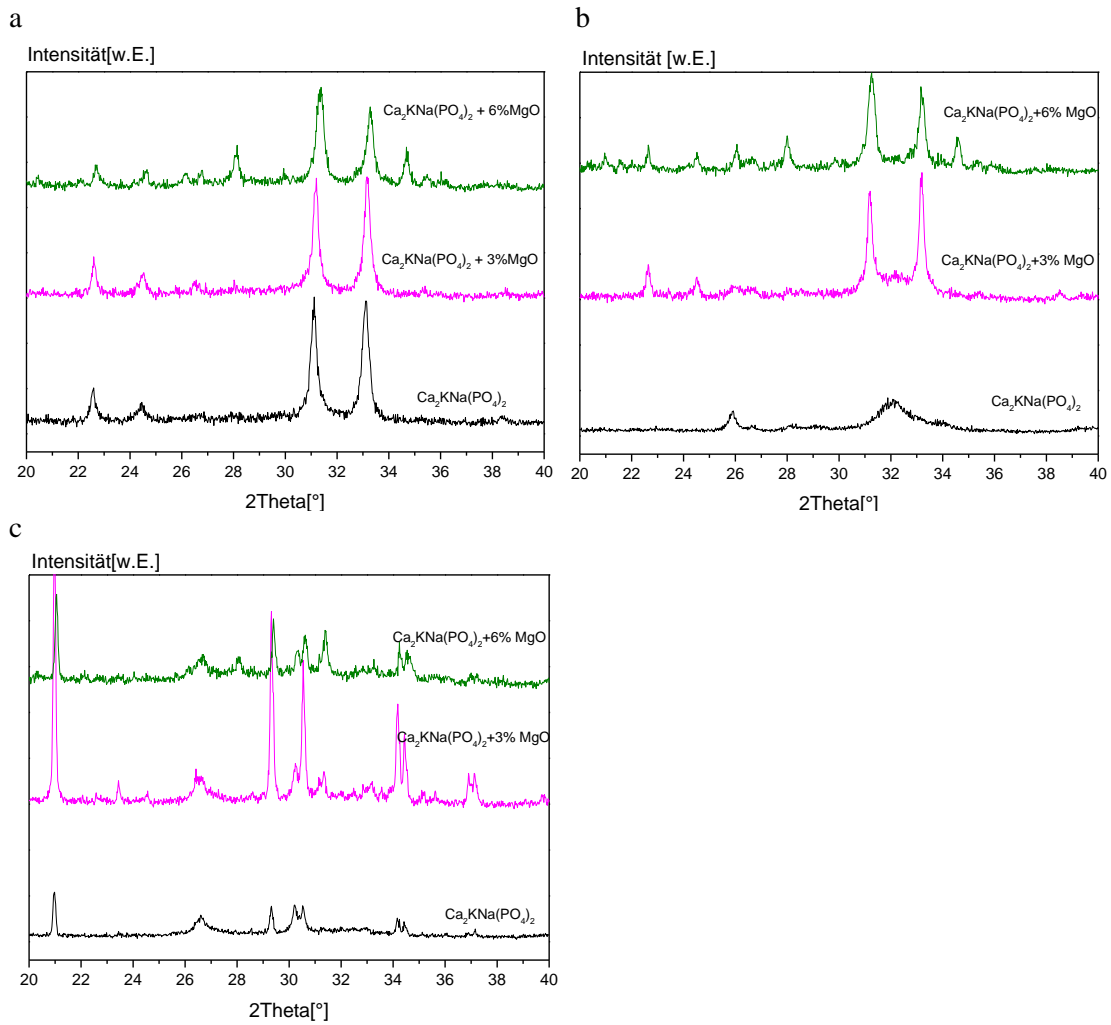


Anhang B: $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ mit unterschiedlichem MgO-Gehalt nach Abbinden mit Na_2HPO_4 , Sinter Temperatur 1050°C, 24 h gemahlen, a) + 3% MgO b) + 6 % MgO.



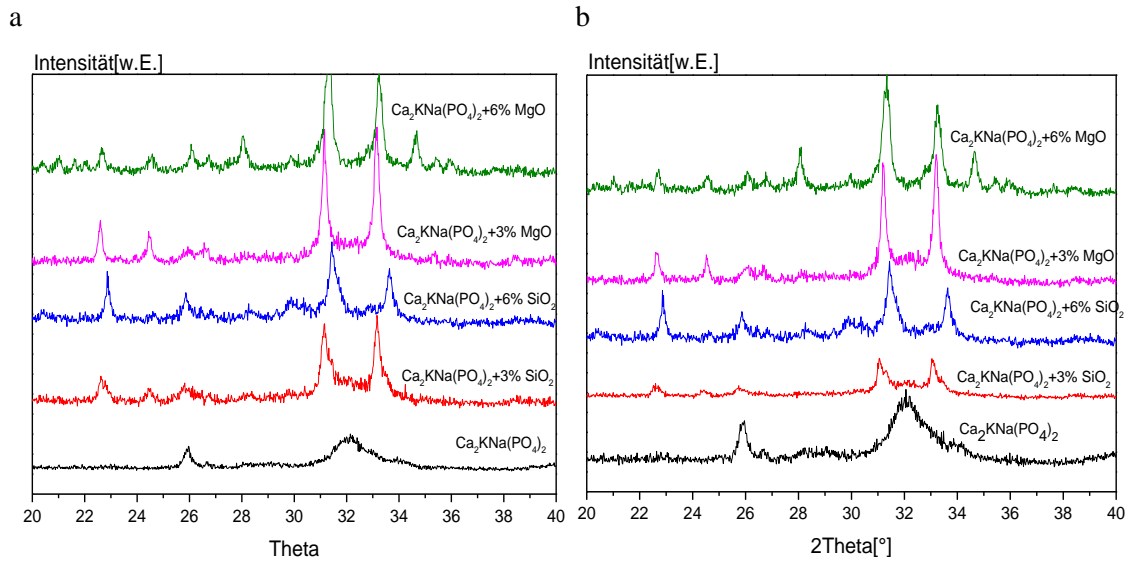
Anhang C: $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ mit unterschiedlichem MgO-Gehalt nach Abbinden mit Na_2HPO_4 , Sinter Temperatur 1500°C, 24 h gemahlen, a) + 3% MgO b) + 6 % MgO.

8 Anhang

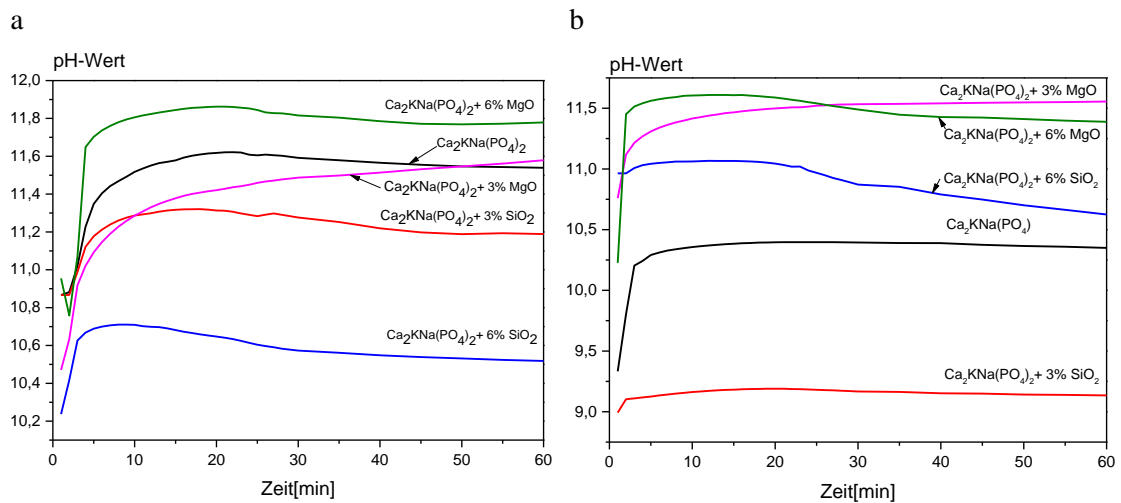


Anhang D: Ca₂KNa(PO₄)₂ mit 3 %, 6 % MgO-Zusatz, Sintertemperatur 1500°C, 24 h gemahlen

a) vor dem Abbindeprozess, b) nach Abbinden mit Na₂HPO₄, c) nach dem Abbinden mit MCPA und 0,1 M Citronensäure.



Anhang E: $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ mit MgO oder SiO_2 -Zusatz, Sintertemperatur 1500 °C, 24 h gemahlen, a) nach dem Abbilden mit Reinstwasser, b) nach dem Abbilden mit 0,1 M Citronensäure.



Anhang F: pH-Wert-Messung nach dem Abbilden mit Reinstwasser, $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ mit MgO oder SiO_2 -Zusatz, 24 h gemahlen, a) Sintertemperatur 1050 °C, b) Sintertemperatur 1500 °C.

Danksagung

Danken möchte ich Prof. Dr. U. Gbureck für die Überlassung des interessanten Promotionsthemas und für die professionelle Betreuung.

Mein ganz besonderer Dank gilt Dipl.-Ing. M. Geffers für ihre stets vorbildliche Unterstützung und ihre konstruktiven Anregungen, die im großen Maße zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ein herzlicher Dank gilt auch den Mitarbeitern der Funktionswerkstoffe der Medizin und Zahnmedizin, im besonderen I. Biermann für die hilfsbereite und nette Unterstützung im Labor. Auch vielen Dank an Simone, Susanne und Theresa, die mir die Zeit am Institut unvergesslich gemacht haben.

Außerdem möchte ich meiner Familie danken. Für die grenzenlose Unterstützung ohne welche ich nicht da wäre wo ich jetzt bin. Ihr hattet immer ein offenes Ohr für mich, sodass auch die schwersten Zeiten mit eurer Hilfe überwunden werden konnten. Danke für Mamas Lebensweisheit, Papas Humor, Katjas Intelligenz und Phillips Stärke.

Abschließend möchte ich allen Freunden und Wegbegleitern danken, die gemeinsam mit mir das Zahnmedizinstudium bestritten haben. Ich habe tolle Menschen kennengelernt und möchte diese Zeit nicht missen.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Straub
Vorname: Laura Maike
Geburtsdatum: 29.11.1986
Geburtsort: Fürth/Bayern
Familienstand: ledig

Werdegang

Beruflicher Werdegang

Seit 11/2013 Assistenz Zahnärztin bei Dr. Dirk Hoffmann, München

Hochschulausbildung

10/2007- 11/2012 Julius-Maximilians Universität Würzburg
Studium der Zahnmedizin
Staatsexamen, Gesamtnote „gut“
08/2011- 02/2012 Auslandssemester an der Norrlandsklinik, Umeå, Schweden
6 Monate Prothetik, Chirurgie, Parodontologie und konservierende Zahnerhaltung im Studentenkurs
03/2010 Physikum, Gesamtnote „gut“

Schulbildung

2007 Abitur an der Wilhelm-Löhe-Schule
2004-2007 Wilhelm-Löhe-Schule, Gymnasium, Nürnberg
2003-2004 Nanaimo District Secondary School, Kanada
1998-2003 Labenwolf-Gymnasium Nürnberg
1993-1998 Grundschule Wahlerschule, Nürnberg

Fürth, _____

