

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT GRAZ

Zur MMA-Abgabe von geschlossenen
PMMA-Anmischsystemen unter in-vivo
Bedingungen im OP

DIPLOMARBEIT

GRAZ,
DEZEMBER 2012

Diplomarbeit

**Zur MMA-Abgabe von geschlossenen PMMA-
Anmischsystemen unter in-vivo Bedingungen im OP**

eingereicht von

Kai Löwe

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Univ. Klinik für Orthopädie
und Orthopädische Chirurgie Graz**

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof. Dr.rer.nat. Klaus-Dieter Kühn
Univ.-Prof. Dr.med.univ. Andreas Leithner**

Graz, Dezember 2012



Kai Löwe

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 03.12.2012



Kai Löwe

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit so tatkräftig unterstützt haben.

Mein besonderer Dank richtet sich an meine beiden betreuenden Professoren, Univ.-Prof. Dr.rer.nat. Klaus-Dieter Kühn und Univ.-Prof. Dr.med.univ. Andreas Leithner, welche mich mit ihrem Wissen und ihrer Erfahrung stets geleitet, meinen Forschergeist geweckt und mich mein Ziel nicht aus den Augen verlieren haben lassen.

Weiters möchte ich der Firma Heraeus Medical, im Besonderen Herrn Edgar Wüst und Dr. Hieng Kim, danken, ohne deren großzügige Unterstützung bei der Materialbeschaffung und kompetente Assistenz bei der Planung und Durchführung der Experimente diese Arbeit nicht zu Stande gekommen wäre. Ich möchte mich ebenso bei der Grazer Universitätsklinik für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie dafür bedanken, dass mir gestattet worden ist, die Versuche in ihren Räumlichkeiten ausführen zu können.

Ich bin meiner Familie, insbesondere meiner Großmutter und meinen Eltern, zu tiefstem Dank verpflichtet. Sie haben es mir ermöglicht, meinen Traumberuf erlernen zu dürfen. Dies ist ein großes Geschenk, dass wahrlich nicht jedem zuteil wird.

Zuletzt möchte ich mich bei meinem Bruder, meiner Partnerin und allen wahren Freunden bedanken, die mich über die teilweise turbulenten Jahre meiner Studentätigkeit begleitet haben, emotional unterstützt haben und mir stets treu zur Seite gestanden sind.

Vorwort

Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit, vor allem in Hinblick auf die Vermeidung einer ausufernden Verwendung von Pronomina, habe ich mich entschlossen, in dieser Arbeit alle geschlechtsbezogenen Wörter nur in eingeschlechtlicher Form – der deutschen Sprache gemäß zumeist die männliche – zu verwenden. Selbstredend gelten alle Bezeichnungen, völlig unabhängig von ihrem jeweiligen Geschlecht, absolut gleichwertig für Frauen und Männer.

Zusammenfassung

Einleitung: Der aktuelle Trend in der modernen Zementiertechnik zeigt, dass immer mehr Hersteller auf komplett geschlossene und vorgefüllte, sogenannte fully pre-packed Systeme, setzen. Hierbei befinden sich sämtliche Bestandteile, also flüssige und feste Phase in einem bereits vorgefüllten, sterilen Mischsystem. Dieses muss zur Verarbeitung lediglich aktiviert (durch brechen einer Ampulle oder Aufstechen eines Beutels) und danach wie gewohnt angemischt werden. Sie haben den großen Vorteil, dass Anwendungsfehler, wie z.B. durch offenes Hantieren mit Monomerflüssigkeit, bereits im Vorhinein ausgeschlossen werden und die Vorbereitungs- und Aufbauzeit kürzer ausfallen können. Es kann somit einfacher eine gleichbleibende Zementqualität erreicht werden. Zusätzlich erwartet der Anwender durch den geschlossenen Systemaufbau eine deutliche Reduktion des unerwünschten und potentiell allergisierenden MMA-Monomers in der Raumluft. Es war daher das Ziel im Rahmen dieser Arbeit mittels einer Studie zu prüfen, welche MMA-Konzentration bei der Anwendung eines neu entwickelten Systems im Vergleich zu einem bereits auf dem Markt befindlichen fully pre-packed System tatsächlich freigesetzt wird. Diese Arbeit bietet des Weiteren einen wichtigen Einblick in die Methodik moderner Zementzubereitung mit komplett geschlossenen und vorgefüllten Vakuum-Anmischsystemen.

Methoden: Gemessen wurde die MMA-Konzentration während der Verwendung der fully pre-packed Anmischsysteme Optipac™ (Biomet™, Warsaw, Indiana, USA) und Palacos® R+G pro (Heraeus Medical, Wehrheim, D). Weitere Nebenziele waren Zementqualität, Wirtschaftlichkeit sowie Anwenderfreundlichkeit.

Es wurde ein Versuchsaufbau entwickelt, welcher größtmögliche Realitätsnähe in Bezug auf den alltäglichen Einsatz während einer endoprothetischen Standard-Operation aufweisen musste. Dabei wurde jedes System nach Anleitung des Herstellers aufgebaut, der Zement angemischt und das fertige Produkt schlangenförmig auf eine Arbeitsunterlage ausgetrieben. Über diesen gesamten Vorgang wurde kontinuierlich mit dem Photoionisationsdetektor MiniRAE 3000™ (RAE Systems Inc., San Jose, CA, USA) die MMA-Konzentration gemessen. Der Messpunkt befand sich exakt 50 cm senkrecht und zentral über der Arbeitsfläche und insgesamt 140 cm über dem Boden, was in etwa der

Gesichtshöhe eines Anwenders entsprach. Dieser Versuch wurde insgesamt neun Mal unter drei verschiedenen Raumbedingungen (bei guter Belüftung in einem Versuchslabor, bei starker Belüftung unter einer Abzugshaube und unter laminarem Luftstrom in einem orthopädischen Operationssaal) wiederholt. Weiters wurden noch andere Kriterien, wie Anwenderfreundlichkeit und die Homogenität des ausgetriebenen Zements vergleichend beurteilt.

Ergebnisse: Die Systeme beider Hersteller sind in Bezug auf die maximal in der Raumluft gemessene MMA-Konzentration (17 ppm bei Palacos® R+G pro und 26 ppm bei Optipac™, gemessen unter Laborbedingungen) weit unter dem gesetzlich vorgegebenen Arbeitsplatzgrenzwert oder AGW-Wert von 50 ppm geblieben. Weiters haben beide die grundlegenden Erfordernisse an eine praxisgerechte Handhabung erfüllt.

Es konnte im direkten Vergleich mit den, bereits seit längerem auf dem Markt befindlichen, teilgeschlossenen Vakuum-Mischsystemen eine Halbierung der MMA-Belastung in der Umgebungsluft erreicht werden. Die Belastungsspitzen wurden jeweils gegen Ende des Mischvorgangs gemessen. Es kam zwar, wie erwartet, mehrere Minuten nach dem Austreiben des Zementteigs zu weiteren Peaks, diese waren aber systemunabhängig und wurden deshalb nicht in die Ergebnisse aufgenommen. Es war auffällig, dass sich die Messergebnisse stark durch die gewählte Belüftung, sowie das Bewegungsverhalten des Anwenders beeinflussen ließen. Die niedrigsten MMA-Konzentrationen wurden unter laminarem Luftstrom im OP-Saal gemessen.

Schlussfolgerung: Keines der Anmischsysteme konnte, bedingt durch seinen technischen Aufbau, dem Ideal des völlig geschlossenen Behältnis entsprechen. Dies war auch gar nicht zwingend notwendig, da die in der unmittelbaren Raumluft gemessenen Belastungswerte stets deutlich unter der gesetzlich geforderten Grenzkonzentration lagen. Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe bestätigten den allgemein hohen Sicherheitsstandard bezüglich der Emissionsbelastung und ermöglichen es nun dem Anwender, ein für seine medizinischen Ansprüche (Menge und Typ des beigemischten Antibiotikums, gewünschte Viskosität des Zements) optimales Vakuummischsystem wählen zu können.

Da die Körperbewegungen des Anwenders, dessen Positionierung im Raum und die bestehenden Lüftungsverhältnisse die Hauptursachen für die gemessenen Belastungsspitzen darstellten, würde eine künftige Instruktion des Anwenders hinsichtlich dieser neuen Erkenntnisse einen effizienten Beitrag zum Gesundheitsschutz des OP-Personals beitragen. So konnte zum Beispiel alleinig die Umpositionierung des Anwenders im Raum, in Bezug auf den Lüftungseinlass, die MMA-Belastung in einigen Versuchsdurchgängen unter die Messbarkeitsgrenze sinken lassen.

Abschließend bleibt zu wiederholen, dass sich die Messergebnisse auffällig leicht durch zufällige Luftbewegungen beeinflussen ließen. Extreme Messergebnisse bzw. signifikante Schwankungen zwischen einzelnen Messungen sind daher auch in bestehenden Studien stets kritisch zu hinterfragen.

Schlüsselwörter: MMA; PMMA-Knochenzement; geschlossene und vorbefüllte Vakuum-Zementmischsysteme; AGW; MAK; in-vivo Messung; Photoionisationsdetektion.

Abstract

Introduction: In modern cementing-techniques comes apparent, that more and more manufacturers focus on complete closed and pre-packed vacuum mixing systems. Here all components, liquid and powdery phase, are arranged ready to use in a single and sterile mixing-system. For processing, it merely has to be activated (through breaking of a glass ampoule or puncturing of an aluminium pouch) and can then be proceeded as normal. The big advantage of these systems is the preventing from application errors a priori, caused by the open handling of the monomer-fluid, for example. The setting-up and preparation-time is abbreviated, too. Therefore it is much easier to achieve a constantly high cement quality. Additionally, the user expects a further and noticeable reduction of the unrequested and potentially allergenic MMA-monomer in the ambient air. It is in the context of this paper to prove with the help of a study, how high the MMA-concentration actually is when using a new, fully pre-packed system in comparison to a common, semi-closed vacuum-mixing-device. Furthermore, this paper provides an important insight to the methods of modern cement preparation with completely closed and pre-packed vacuum mixing systems.

Methods: The MMA-concentration was measured continuously during the usage of two pre-packed mixing systems, Optipac™ (Biomet™, Warsaw, Indiana, USA) and Palacos® R+G pro (Heraeus Medical, Wehrheim, GER). Further secondary objectives were the homogeneity of the cement, the economy as well as the user-friendliness.

We developed an experimental setup, which was as close as possible to reality in relation to every-day use during a standard orthopedic surgery. Hence each system got assembled according to the manufacturers' instructions, the cement was blended and the finished product was cast out meandering on a working surface. The MMA-concentration was measured continuously with the photoionization detector MiniRAE 3000™ (RAE Systems Inc., San Jose, CA, USA) over the whole procedure. The point of measuring was situated exactly 50 cm upright the working surface and in a total height of 140 cm above the floor, which corresponded to the hub height of the operator. This trial was repeated nine times during three different ambient conditions (under good ventilation in a test laboratory, under maximum ventilation under a laboratory hood and under laminar

airflow in an orthopedic operating theatre). Further criteria like the user-friendliness and the homogeneity of the cast cement have been judged comparatively.

Results: The systems of both manufacturers performed well in relation to the maximum MMA-concentration measured in the ambient air (17 ppm with Palacos® R+G pro and 26 ppm with Optipac™, measured under laboratory conditions) and remained far below the legal safety value (AGW) of 50 ppm. They both further met essential demands on practical handling.

In direct comparison to the semi-closed vacuum-mixing-systems, which were on the marketplace for a longer period of time, the loading of MMA in the ambient air could be halved.

The load-peaks occurred during the end of the mixing phase. A few minutes after the application of the cement dough the MMA-loading increased as expected, too. But those values were not system-dependent and therefore not recorded in our results. It was noticeable, that the measuring results strongly depended on the ventilation conditions and could be influenced easily by the kinesic behavior of the user. The lowest MMA-concentration was measured under laminar airflow in the operating theatre.

Conclusion: None of the mixing systems corresponded – caused by its technical setting – to the ideal of a complete closed container. This is not even required mandatorily, because the maximum loading-concentrations were far below any legally requested safety value all along. The results of these trials approved the commonly high safety standards relating to the emission loads and now allow the user to choose the optimal vacuum-mixing-device for his personal medical requirements (for example the amount and the kind of antibiotics added and the favored viscosity of the cement).

Because of the user's kinesic behavior, his position in the room, and the present ventilation conditions represented the main reasons for loading-peaks, a future instruction of the operator with regard to these new findings could make an efficient contribute to the OR-personal's occupational health. For instance, in a few test-circles the sole repositioning of the operator in the room in reference to the outlets of the ventilation-system was able to minimize the MMA-loading below the limit of measurability.

Finally has to be said, that the results of the measurements could be influenced easily by accidental air-movements. That is why extreme measurement results as far as significant variations between single measurements, also in other studies, must be questioned critically.

Keywords: MMA; PMMA bone cement; closed, fully pre-packed vacuum mixing systems; AGW; MAK; in-vivo measuring; photoionization-detection.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	I
Danksagungen	II
Vorwort.....	III
Zusammenfassung.....	IV
Abstract	VII
Inhaltsverzeichnis	X
Glossar und Abkürzungen.....	XIII
Abbildungsverzeichnis	XIV
Tabellenverzeichnis	XV
1 Einleitung	1
1.1 Motivation.....	2
1.2 PMMA-Knochenzement.....	3
1.2.1 Monomerflüssigkeit	4
1.2.2 Polymerpulver	5
1.2.3 Polymerisationsvorgang.....	6
1.2.4 Aushärtung.....	7
1.3 Historisches.....	8
1.4 Evolution der Zementmischsysteme	9
1.4.1 Anmischen von Hand	10
1.4.2 Vibration	10
1.4.3 Zentrifugieren	11
1.4.4 Mischen unter Vakuum.....	11
1.5 Sensibilisierung gegen MMA	14
1.5.1 Metabolisierung im Körper	14

1.5.2	Gesetzliche Regulationen zur MMA-Exposition	15
1.5.3	Allergisierende Eigenschaften.....	16
1.5.4	Folgen einer Langzeitexposition	17
1.6	Anwendungsgebiete von Knochenzement	18
1.6.1	Gelenkersatz	18
1.6.2	Infektionstherapie.....	19
1.7	Fully pre-packed Systeme	20
1.7.1	Vorteile.....	20
1.7.2	Nachteile	20
1.7.3	Vorgefüllte Vakuummischsysteme im Überblick.....	21
1.8	Ziel.....	21
2	Material.....	23
2.1	Zementmischsysteme	23
2.1.1	Optipac™ (Biomet™, Warsaw, Indiana, USA)	23
2.1.2	Palacos® R+G pro (Heraeus Medical, Wehrheim, D)	25
2.2	Knochenzement	28
2.3	Messgeräte	30
2.3.1	MMA-Konzentrationsmessung	30
2.3.2	Temperatur und Feuchtigkeitsmessung	31
2.3.3	Messung des Unterdrucks	31
3	Methoden	32
3.1	Anmischvorgang des Knochenzements	32
3.2	Versuchsaufbau im Labor	34
3.2.1	Vorversuche	34
3.2.2	Versuchsaufbau und Umgebung.....	34

3.2.3	Homogenitätsprüfung.....	35
3.3	Versuchsaufbau unter der Abzugshaube.....	36
3.4	Versuchsaufbau im Operationssaal	36
3.5	Datengewinnung und Verarbeitung	38
4	Ergebnisse und Resultate	39
4.1	MMA-Konzentrationen in der Raumluft.....	39
4.1.1	Konzentrationsmessung unter Laborbedingungen	39
4.1.2	Konzentrationsmessung im Operationssaal	42
4.2	Zementhomogenität	43
4.3	Messung des Unterdrucks	44
4.4	Handhabung und Gegenüberstellung der Mischsysteme	44
5	Diskussion	46
5.1	Versuchsaufbau und Messungen unter Laborbedingungen	47
5.2	Versuchsaufbau und Messungen im Operationssaal	49
5.3	Wahl der Messgeräte.....	49
5.4	Messungen in Relation zum AGW	51
5.5	Vergleich mit bestehender Literatur	52
5.6	Verbesserungsmöglichkeiten.....	52
6	Schlussfolgerung.....	55
7	Publikation	56
8	Literaturverzeichnis	57

Glossar und Abkürzungen

in alphabetischer Reihenfolge

AbbAbbildung

AGW Arbeitsplatzgrenzwert (ersetzt die MAK)

ASTMAmerican Society for Testing and Materials

BuMA Butyl-Methacrylat

BPOBenzoylperoxid

DmpT Dimethyl-para-Toluidin

EO Ethylenoxid

g Gramm

HQ Hydrochinon

ISO International Organization for Standardization

MAKMaximale Arbeitsplatzkonzentration

mbarMillibar

ml Milliliter

MMA Methyl-Methacrylat

PID Photoionisationsdetektor

PEL Permissible Exposure Limit

PMMA Polymethyl-Methacrylat

Pp Palacos® R+G pro

ppm parts per million

s Sekunde(n)

Tab Tabelle

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Monomerflüssigkeit und Polymerpulver ¹	3
Abbildung 2:	Strukturformel von MMA ²	4
Abbildung 3:	Optipac™ Zementmischsystem ²	23
Abbildung 4:	Palacos® R+G pro Zementmischsystem ²	25
Abbildung 5:	Dräger Polytron 7000® ³	30
Abbildung 6:	PID MiniRAE 3000™ ³	30
Abbildung 7:	Digitales Hygrometer und Thermometer ⁴	31
Abbildung 8:	Digitales Unterdruckmessgerät ²	31
Abbildung 9:	Versuchsanordnung Labor ²	34
Abbildung 10:	Versuchsanordnung Abzugshaube ²	36
Abbildung 11:	Versuchsaufbau Operationssaal Graz ⁴	37
Abbildung 12:	Konzentrationsverlauf von Palacos® R+G pro unter Laborbedingungen ²	39
Abbildung 13:	Konzentrationsverlauf von Optipac™ unter Laborbedingungen ²	40
Abbildung 14:	Messwerte von Optipac™ und Palacos® R+G pro im Labor ²	41
Abbildung 15:	Konzentrationsverlauf von Palacos® R+G pro unter OP-Bedingungen ²	42
Abbildung 16:	Messwerte von Palacos® R+G pro im OP ²	43
Abbildung 17:	Sichtfenster für Monomertransfer ¹	45
Abbildung 18:	Vakuumindeikator ¹	45
Abbildung 19:	MMA-Konzentrationen in ppm über 2' 30" im Vergleich zum AGW ²	51
Abbildung 20:	Tecres® Cemex System ²	54

¹ Mit freundlicher Genehmigung von Heraeus Medical

² Erstellt von Kai Löwe

³ Mit freundlicher Genehmigung des Herstellers

⁴ Mit freundlicher Genehmigung von Dr.med.univ. J. Jelecevic

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Typische Komponenten Acrylat-basierter Knochenzemente ⁵	6
Tabelle 2: Kontaktallergien gegen Bestandteile von Knochenzement bei Endoprothesen-Unverträglichkeit ⁵	16
Tabelle 3: Vorgefüllte Vakuummischsysteme im Überblick ⁶	21
Tabelle 4: Gegenüberstellung der Mischsysteme ⁶	27
Tabelle 5: Knochenzemente in den untersuchten Systemen ⁷	28
Tabelle 6: Durchschnittliche MMA-Konzentration während der einzelnen Mischphasen im Labor ⁶	41
Tabelle 7: Durchschnittliche MMA-Konzentration während der einzelnen Mischphasen im OP ⁶	42
Tabelle 8: Ergebnisse der Zementproben auf Homogenität ⁶	43
Tabelle 9: Gegenüberstellung Optipac™ und Palacos® R+G pro ⁶	44

⁵ In Anlehnung an: Thomas P, Schuh A, Ring J, Thomsen M. Orthopädisch-chirurgische Implantate und Allergien. Der Orthopäde 2008; 37: 75–88.

⁶ Erstellt von Kai Löwe

⁷ Erstellt mit freundlicher Unterstützung von Univ.-Prof. Dr.rer.nat K.-D. Kühn

1 Einleitung

Knochenzement auf PMMA-Basis wird klinisch hauptsächlich im endoprothetischen Gelenkersatz eingesetzt und liefert seit über einem halben Jahrhundert konsequent sehr gute Langzeitergebnisse.^{1,2} In der Chirurgie stellt die Verankerung künstlicher Gelenke mittels Knochenzement einen sehr häufigen Routineeingriff dar. Die zementierte Endoprothetik ist deshalb, parallel zum zementfrei gesetzten Implantat, heutzutage als wesentliche Therapieform in der orthopädischen Chirurgie nicht mehr wegzudenken.¹ Entscheidend für eine feste und dauerhafte Verankerung von zu zementierenden Endoprothesen im knöchernen Lager sind, unter anderem, die Eigenschaften und die Qualität des jeweilig verwendeten Knochenzements.

Der Zement füllt den freien Raum zwischen Prothese und Knochen aus und übernimmt, neben der Aufgabe der Verankerung, die wichtige Rolle einer elastischen Zone. Dies ist notwendig, da auf die menschliche Hüfte ca. das 10 bis 12-fache des Körpergewichtes lastet und daher der Knochenzemente die auf die Hüfte einwirkenden Kräfte abfedern muss, damit das künstliche Implantat lange erhalten bleibt.³ Weiters wird der Zement als so genanntes drug delivery system verwendet, indem man der pulverförmigen Polymerkomponente ein Antibiotikum, meistens Gentamicinsulfat oder Clindamycin, beimischt. Solche Antibiotika werden aus der ausgehärteten Zementmatrix über viele Tage hinweg und ausschließlich lokal freigesetzt und können am Implantationsort temporär sehr hohe Wirkstoffkonzentration aufbauen, um Infektionen zu vermeiden, beziehungsweise bereits bestehende zu bekämpfen.

Knochenzement auf PMMA-Basis ist somit ein Werkstoff, dem zu Recht eine sehr hohe therapeutische Bedeutung zukommt und mit welchem Operateure, sowie OP-Personal täglich oft und über viele Jahre in regelmäßigem Kontakt stehen. Trotz dieser Selbstverständlichkeit, mit welcher dieser unverzichtbare Werkstoff routinemäßig eingesetzt wird, ergeben sich einige wichtige Fragen: Wie sieht es mit der Gesundheitsbelastung von Anwendern und Patienten während der Verarbeitung der Zementkomponenten aus und existieren mögliche Gefahren, die von Zementbestandteilen und insbesondere vom MMA ausgehen können? Gibt es gegebenenfalls Langzeitauswirkungen für den Anwender und wie kann man diese bestmöglich verhindern?

Die vorliegende Arbeit beleuchtet sämtliche dieser Punkte. Sie bietet Einblicke in die momentan modernste Form der Zementzubereitung mittels fully pre-packed Vakuum-Mischsystemen und zeigt Vorteile, aber auch potenzielle Schwachstellen solcher Systeme auf.

1.1 Motivation

In der Fachliteratur sind bereits Knochenzemente und deren dazugehörige Mischsysteme beschrieben.^{4,5,6,7} Einige wenige Studien zur MMA-Ausdünstung während des Anmischvorgangs von PMMA-Knochenzement mittels pre-packed Mischsystemen existieren,⁶ aber völlig unbekannt ist das MMA-Verhalten unter Verwendung von vorgefüllten und geschlossenen Zementmischsystemen, am Beispiel von Palacos® R+G pro von Heraeus Medical.

Mit der Einführung solcher pre-packed Systeme sollte eine weitere Reduktion der Emissionsbelastung erfolgen, die Aufbauzeit herabgesetzt und die Fehleranfälligkeit deutlich reduziert werden.

In der vorliegenden Studie wurden diese Aussagen verifiziert, indem die tatsächliche Emission dieser Systeme in einem realen Umfeld getestet wurde. Diese Ergebnisse wurden mit jenem Grenzwert, welcher einen nicht gesundheitsgefährdenden Arbeitsplatz garantiert, in Relation gesetzt. Von Interesse war zudem, was für eine Rolle die ausgewählten Mischsysteme per se spielten, welchen Einfluss Umgebungsvariablen wie zum Beispiel die Lüftungsverhältnisse hatten und wie der Anwender durch sein eigenes Verhalten seine MMA-Exposition beeinflussen konnte. Am Beispiel eines bereits länger am Markt befindlichen pre-packed Systems der Firma Biomet™ und eines gerade neu eingeführten Systems der Firma Heraeus Medical wurden vergleichend Tests hinsichtlich ihrer MMA-Emissionsverhalten durchgeführt.

Es wäre zwar einfach gewesen eine Versuchsreihe durchzuführen, in der alleinig die absolute bei jedem System freigesetzte Menge an MMA gemessen wird, es hätte aber wenig Sinn gemacht. Dies hätte zwar einen gut vergleichbaren Zahlenwert ergeben, welcher jedoch nichts über die reelle Belastung des Anwenders ausgesagt hätte. Die tatsächliche MMA-Exposition hängt, wie in umfangreichen Vorversuchen nachgewiesen werden konnte, von einer Vielzahl an Umgebungsvariablen ab.

Aus diesem Grund entschied ich mich für einen Versuchsaufbau, welcher Faktoren wie Luftzirkulation im Raum, die Lüftungsverhältnisse oder die Bewegungen des Anwenders miterfasste und so viel eher den tatsächlichen Arbeitsbedingungen in einem Operationssaal entsprach. Nur so war es mir auch anschließend möglich, aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten und daraus sinnvolle Schlussfolgerungen – besonders in Bezug auf den gesetzlichen Arbeitsplatzgrenzwert (AGW) – ziehen zu können.

Zusätzlich war zu hoffen, dass diese Studie Erkenntnisse darüber lieferte, wie etwaige Belastungswerte überhaupt zu Stande kamen und welchen direkten Einfluss das Mischsystem, sowie die Umgebungsvariablen, darauf hatten. Dies sollte es in Zukunft erleichtern, die Ergebnisse ähnlicher Studien kritisch beurteilen und bewerten zu können.

Zudem lieferten die Untersuchungen Erkenntnisse über die praktische Bedienerfreundlichkeit der ausgewählten Systeme und die Homogenität der in den Systemen integrierten Zemente.

1.2 PMMA-Knochenzement



Abbildung 1: Monomerflüssigkeit und Polymerpulver

Was genau ist Knochenzement, woraus besteht er und was für Vorgänge laufen von der ersten Vermengung der Komponenten bis hin zu seiner Aushärtung ab?

PMMA-Knochenzement ist ein kalthärtender Kunststoff auf Basis von Estern der Acrylsäure. Es ist letztlich die gleiche Substanz, welche wir in leicht abgewandelter Form auch als Plexiglas kennen, die wir in der Zahnheilkunde als Füllungsmaterial oder in Nagelstudios als Kunstnägel überall antreffen können. Dieses Material begegnet uns sogar bei Kontaktlinsen.

Er wird als Zwei-Komponenten-System, bestehend aus Pulver und Flüssigkeit (Abb. 1), angeboten.¹ Diese Komponenten werden intraoperativ vermischt und verbinden sich in einer radikalischen Polymerisationsreaktion unter Abgabe von Wärme. Sie härten aus.

1.2.1 Monomerflüssigkeit

In der flüssigen Phase befindet sich als Hauptbestandteil MMA und bei manchen Anbietern weitere Methacrylsäureester, wie zum Beispiel Butylmethacrylat.¹

Methylmethacrylat (MMA) ist eine farblose, brennbare Flüssigkeit mit stark reizendem, fruchtartigem Geruch.⁸ MMA besitzt ein Molekulargewicht von 100,13 g/mol, der Schmelzpunkt liegt bei -48°C und der Siedepunkt bei 100 bis 101°C. Bei 20°C beträgt sein Dampfdruck 47 mbar.

MMA ist mit einer Dichte von 0,944 g/cm³ schwerer als Luft (0,0012 g/cm³). Das verdunstende MMA wird dementsprechend bei ruhender Luft über der Flüssigkeit verbleiben. Es ist diese Eigenschaft, welche auch dafür sorgt, dass beim Anmischvorgang austretendes MMA, soweit keine Luftbewegungen stattfinden, auf den Boden des Operationsaals absinkt und sich somit selbständig aus dem Gesichtsfeld der Anwender entfernt.⁹ Turbulenzen und geringe Luftströmungen, die Vermischungen mit der Umgebungsluft erzeugen, können allerdings trotz niedriger MMA-Umgebungskonzentration für Schwankungen der Konzentration sorgen.⁹ Diese können nun aufgrund des niedrigen Dampfdrucks des MMA sofort über den Geruchssinn wahrgenommen werden.

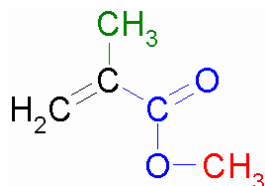


Abbildung 2:
Strukturformel von MMA

Methylmethacrylat ist chemisch gesehen ein Ester der Methacrylsäure (Abb. 2). Entscheidend ist, dass es eine spaltbare Doppelbindung (schwarze Struktur) besitzt, an welcher der Polymerisationsvorgang ansetzen kann. Die Monomerflüssigkeit enthält weiters den Reaktionsaktivator Dibenzoylperoxid, Dimethyl-para-Toluidin (DmpT) oder seltener 2-(4-[Dimethylamino]phenyl)ethanol.¹⁰ Diese liefern die zum Starten der Polymerisationsreaktion notwendigen freien Radikale. Da MMA unter Einwirkung von Licht und Wärme polymerisieren kann, wird es für eine langfristige Lagerung in medizinischen Abpackungen zusätzlich mit einem Inhibitor versehen. Dieser ist in der Regel eine kleine Menge Hydrochinon (HQ).⁹ Der Inhibitor benötigt jedoch zur Erfüllung seiner Aufgabe die Anwesenheit von Sauerstoff. Bei Sauerstoffmangel arbeitet er nur vermindert. Dieses Phänomen tritt beim Mischen unter Vakuum auf, da hier durch den Luftentzug gleichzeitig die Aushärtezeit beschleunigt werden kann.¹¹

1.2.2 Polymerpulver

Die Polymerkomponente enthält PMMA und/oder MMA-Copolymere. Zusätzlich befindet sich als Initiator der radikalischen Polymerisation Benzoylperoxid (BPO) im Pulver, das dem Polymerpulver frei zugesetzt ist.¹

Um Knochenzement auch im Röntgenbild darstellen zu können, muss ein Röntgenkontrastmittel hinzugefügt werden. Dieses ist entweder Zirkoniumdioxid oder Bariumsulfat.²

Ein weiterer wichtiger Bestandteil der Pulverkomponente ist ein Antibiotikum. Dieses ist in der Regel Gentamicinsulfat, aber auch andere Antibiotika wie Tobramycin, Vancomycin, Clindamycin, Colistin oder Erythromycin kommen zum Einsatz. Natürlich können in offenen Vakuum-Mischsystemen auch Antibiotika nach individuellen Anforderungen beigemischt werden. Dies ist bei fully pre-packed Systemen leider nicht mehr möglich, was einen deutlichen Nachteil darstellt. Wichtig bei einer manuellen Zumischung ist jedoch, dass ein gewisser Anteil (circa 10 %) an Antibiotikum nicht überschritten wird und dass das Antibiotikum nur als Pulver dem Polymer zugemischt werden sollte. Es dürfen niemals Antibiotika in flüssiger Form beigemischt werden, da diese sich nicht mit den Zementkomponenten vermischen, sich daher auch nicht freisetzen und zudem die physikalischen Eigenschaften des fertigen Knochenzements rapide verschlechtern können.

Zusätzlich kann dem Pulver und/oder der Flüssigkeit noch ein Farbstoff (z.B. Chlorophyll) beigemischt werden, welcher den fertigen Zement einfärbt und perioperativ eine sichere Verarbeitung unterstützt.^{1,2}

Nachfolgende Tabelle 1 fasst nochmals sämtliche Inhaltsstoffe von PMMA-Knochenzementen zusammen:

Pulverinhaltsstoffe		Flüssigkeitsinhaltsstoffe	
Polymer:	Polymethylmethacrylat und/oder Co-Polymere mit Methylmethacrylat	Monomer:	Methylmethacrylat, Butylmethacrylat
Initiator:	Benzoylperoxid	Aktivator:	DmpT (N,N-Dimethyl-para-Toluidin), DMAPE (2-[4-(N,N-Dimethyl-amino)phenyl]ethanol
Röntgen- kontrastmittel:	Zirkoniumdioxid, Bariumsulfat	Inhibitor/ Stabilisator:	Hydrochinon
Antibiotikum:	Gentamicin/Clindamycin, Tobramycin/Erythromycin/C olistin		Es darf keinesfalls flüssiges Antibiotikum beigemischt werden!
Farbstoff:	z.B. Chlorophyll-Kupfer-Komplex	Farbstoff:	z.B. Chlorophyll-Kupfer-Komplex

Tabelle 1: Typische Komponenten Acrylat-basierter Knochenzemente

1.2.3 Polymerisationsvorgang

Treffen Polymerpulver und Monomerflüssigkeit beim Anmischvorgang aufeinander, finden zwei Abläufe statt: Zum einen beginnt ein physikalischer Lösungsprozess. Die Flüssigkeit wird vom Pulver aufgesogen, löst dieses teilweise an und lässt es aufquellen,¹² ein niedrigviskoser Teig entsteht. Zum anderen wird ein chemischer Prozess initiiert. Vom Aktivator produzierte freie Radikale spalten bestehende Doppelbindungen auf, diese können jetzt mit weiteren Monomermolekülen reagieren, wodurch die Polymerkette wächst. Damit steigt die Viskosität des Teiges an bis er schließlich zu einer festen Matrix aushärtet. Der Anteil des MMAs geht mit Fortschreiten des Polymerisationsvorgangs zurück, jedoch erfolgt niemals eine hundertprozentige Umsetzung. Es bleibt also stets ein Restmonomer im Polymerisat zurück.⁹

Da bei dieser exothermen Reaktion Temperaturspitzen bis zu 113°C in-vitro gemessen werden können, die unter anderem bei PMMA-Zementanwendung im Rahmen augmentierter Wirbelkörper auch in-vivo entstehen können,¹³ stellt sich die Frage, welche Faktoren in der Endoprothetik die Wärmeentwicklung beeinflussen und senken. Richtwert ist die Denaturalisierungstemperatur von Protein (42°C). Folgende Faktoren reduzieren die Polymerisationstemperatur in-vivo:²

- der eingebrachte Zementmantel um das Implantat mit maximal 3-5 cm Dicke¹⁴
- das raumtemperierte und keinesfalls vorgewärmte Implantat, um ausreichend Wärmeenergie aufnehmen und ableiten zu können.
- der zirkulierende Blutstrom um das angrenzende Gewebe führt ebenfalls entstehende Wärmespitzen durch Konvektion ab.^{15,16} Völlige Blutfreiheit ist deshalb (z.B. bei der Knieendoprothetik) nicht günstig.¹⁴

Bei optimaler Einhaltung reichen diese Faktoren völlig aus, um in vivo an der Zement-Knochengrenze deutlich niedrigere Temperaturen als 46°C zu messen.^{14,17}

1.2.4 Aushärtung

Bereits nach dem ersten Zusammentreffen der beiden Komponenten beginnt die Polymerisation. Diese wird durch freie Radikale hervorgerufen und ist nach dem Zusammenbringen von Pulver und Flüssigkeit nicht mehr zu stoppen. Bei der radikalischen Polymerisation von MMA zu PMMA handelt es sich um eine exotherme Reaktion, welche stark temperaturabhängig ist. Bei höheren Temperaturen läuft sie schneller, bei niedrigeren langsamer ab.

Der Vorgang kann prinzipiell in vier Phasen gegliedert werden, wobei sich die unterschiedliche Dauer jeder einzelnen Phase abhängig von der Viskosität des jeweiligen Zements unterscheidet. Niedrigvisköse Zemente haben zum Beispiel eine längere Wartephase und eine kürzere Verarbeitungsphase, hochvisköse hingegen eine kürzere Wartephase und eine längere Verarbeitungsphase,² was im Allgemeinen bei den meisten Anwendungsgebieten günstiger ist.

Mischphase (bis zu einer Minute): Hier entsteht aus den beiden Komponenten durch Vermischen ein homogener Teig.

Wartephase (je nach Zementtyp und Verarbeitungstemperatur bis zu einigen Minuten): Der Zementteig ist klebrig und noch nicht zur Verarbeitung geeignet. Sie wird auch die *low viscosity phase* genannt. Um das Ende dieser Phase zu bestimmen, wird die Anteigzeit über den sogenannten *doctor's finger test* gem. ISO 5833 und ASTM F 451 durchgeführt: Diese Anteigzeit oder Klebfreiheit ist laut Definition dann erreicht, sobald

der Zement an einem mit einem Handschuh bekleideten Finger nicht mehr kleben bleibt. Ab diesem Zeitpunkt beginnt die

Verarbeitungsphase (zwei bis vier Minuten): In dieser Phase wird der Zement an den Implantationsort appliziert und anschließend die Prothese eingesetzt. Der Zement kann nun ohne Anhaften am Handschuh problemlos modelliert werden. Er muss jetzt sowohl dem Blutdruck entgegenwirken, damit kein Blut in den Zement einwandern kann, was eine rapide Qualitätsverschlechterung zur Folge hätte, als auch eine ausreichende Verzahnung mit Implantat und Knochenspongiosa bewerkstelligen. Aus diesem Grund ist die Viskosität des Zementes für das Einbringen in den Knochen und für die Langzeitstabilität der Endoprothese von entscheidender Bedeutung. Danach folgt die letzte Phase, die

Aushärtephase (ein bis zwei Minuten): Sie ist ebenfalls eine Wartephase, in welcher der Zement nicht mehr bearbeitet werden darf. Es ist der Zeitpunkt der endgültigen Erhärtung, welche durch die maximale Entwicklung von Polymerisationswärme gekennzeichnet ist.¹⁸

1.3 Historisches

Der Kunststoff PMMA wurde erstmals 1901 durch die Dissertation *Polymerisationsprodukte der Acrylsäure* des damals noch jungen und später weltbekannten Chemikers Otto Röhm bekannt.¹ Erst 1928 ließ sich Röhm zusammen mit dem Kaufmann Otto Haas das Material patentieren und gründeten ein Unternehmen zur großtechnischen Produktion. Wenig später, 1933, meldete Röhm die Marke *Plexiglas* an. 1938 ließ sich die Firma Kulzer (heute Heraeus Medical) eine heißhärtende Formmasse aus PMMA patentieren. Hierbei werden Polymerpulver und flüssiger Monomer zur Polymerisation auf 100°C erhitzt. Da es sich herausstellte, dass PMMA eine ausgesprochen gute Gewebeverträglichkeit besitzt,¹⁰ wurden 1941 erstmalig und erfolgreich Defekte an menschlichen Schädeln mittels PMMA verschlossen. Die Firmen Kulzer und Degussa entwickelten 1943 schließlich ein kalthärtendes PMMA-Material, bei welchem die Polymerisation des PMMAs bereits bei Raumtemperatur erfolgte und somit eine externe Erwärmung des Zementteigs nicht mehr notwendig war. Allerdings war

zunächst das kalthärtende PMMA dem heißhärtenden, in Bezug auf Spannungsaufnahme, Torsion und Materialermüdung deutlich unterlegen.¹⁹ Weiter entwickeltes PMMA wurde 1951 erstmalig als reines Verankerungsmaterial zur Fixierung eines kappenförmigen Oberflächenersatzes am Femur eingesetzt. Im Jahr 1958 gelingt PMMA-Zement als Verankerungsmaterial endgültig der Durchbruch: Der englische Chirurg Sir John Charnley fixiert die erste Hüft-Totalendoprothese mittels PMMA-Knochenzement im proximalen Femur.²⁰ H.W. Buchholz entwickelte 1969 zusammen mit der Firma Kulzer (Heraeus Medical) die ersten antibiotikahaltigen Knochenzemente auf Basis Palacos®.²¹

Bis in die 1980er-Jahre haben sich die wenigen am Markt befindlichen Knochenzemente auf PMMA-Basis nur marginal verändert, aber die Verwendung der Zemente wurde kontinuierlich verbessert.¹⁹ Als sogenannte Altspezialitäten sind sogar heute noch die Produkte Simplex® P, Palacos® R und CMW 1 erhältlich.

Zunehmende Verbesserungen der Zementiertechnik führten zwangsläufig zur Entwicklung von Zementmischsystemen. Neben einer erleichterten Anmischung der Zementkomponenten wurde hiermit ein Zementteig hergestellt, bei welchem wichtige Qualitätsmerkmale wie Homogenität oder Porosität entscheidend verbessert wurden. Diese Veränderungen führten zu einer erleichterten Handhabung und Zementapplikation, sowie einer erhöhten Zementstabilität und gegebenenfalls auch zu einer verlängerten Lebensdauer des Implantats. Anmischsysteme und insbesondere die pre-packed Systeme werden heutzutage zudem mit dem Argument auf dem Markt angeboten, die Umgebung durch das Abdichten der nun geschlossenen Anmischkammer vor entweichendem MMA zu schützen.

1.4 Evolution der Zementmischsysteme

Das schwedische Hüftersatz-Register dokumentiert seit 1979 jede in Schweden durchgeführte TEP-Operation inklusive der jeweils angewandten Zementiertechnik und deren Langzeitergebnis. Die Daten zeigten jeweils eine signifikante Verbesserung in Bezug auf die Lebensdauer des Implantates, sobald eine neue Zementiertechnik angewandt worden ist.^{22,23} Jede modernere Entwicklungsstufe führte den Zahlen zufolge zu einer Verminderung der wegen aseptischer Implantatlockerung notwendigen Revisionsoperationen um etwa 20 %.²⁴

1.4.1 Anmischen von Hand

Bei konventionellem Anmischen der Zementkomponenten wird der Zement per Hand mit einem Spatel in einer offenen Schüssel angerührt. Der Zementteig wird anschließend manuell oder mittels einer Spritze in die gewünschte Lokalisation eingebracht.

Die Nachteile dieser Methode sind offensichtlich: Es ist einerseits nicht immer reproduzierbar möglich, eine gleichbleibende Qualität hinsichtlich Porosität und Homogenität zu erreichen, andererseits ist das Arbeitspersonal über den gesamten Mischvorgang einer Monomerbelastung ausgesetzt, da das Material in einer offenen Schüssel angemischt wird und das Monomer ungehindert in die Umgebungsluft entweichen kann. In vorangegangenen Studien wurden MMA-Konzentrationswerte zwischen 200 und 500 ppm 10 cm oberhalb der Rührschüssel gemessen.^{5,25} Zudem kann die ungenutzte, in der Rührschüssel verbleibende Zementrestmenge die Zementausbeute signifikant reduzieren.

Ein für den Anwender großer Vorteil dieser Methode ist jedoch, dass er stets das Material „in den Händen hat“ und somit genau eruieren kann, welche Viskosität das Material gerade inne hat.

Zudem kann eine erhöhte Zementmikroporosität nach der Aushärtung des Zementteigs einen signifikant niedrigeren Polymerisationsschrumpf als bei vakuumangemischtem Zement mit geringer Porosität bewirken.^{2,26,27} Handangemischtem Zementen können außerdem leicht zusätzliche Antibiotika zugemischt werden. Dennoch ist diese Anmischmethode heutzutage aus den Operationssälen praktisch verschwunden.

1.4.2 Vibration

Im Baugewerbe ist es durchaus effektiv und deshalb auch üblich, Luftporen im noch flüssigen Beton mittels Vibration zu entfernen. Allerdings konnte diese Methode bei Knochenzement angewandt keine überzeugenden Ergebnisse liefern.²³ Gründe dafür sind die im Vergleich zu Beton deutlich höhere Viskosität des Zements und die Tatsache, dass sich die einzelnen Komponenten mit unterschiedlicher Dichte durch Vibration wieder entmischen, was wiederum zu erheblichen Homogenitätsunterschieden führt.

1.4.3 Zentrifugieren

Bei dieser Technik wird der zuvor von Hand angemischte Zement zentrifugiert, um die beim Mischvorgang entstandenen Lufteinschlüsse zu entfernen. Der Erfolg dieser Methode hängt entscheidend von der Viskosität sowie der verwendeten Zentrifuge ab. So ist sie bei hochviskösem Zement (dieser ist der heutzutage zur Prothesenverankerung am häufigsten verwendete Zement) so gut wie sinnlos. Um den Zementteig lange niedrigviskos zu halten, hat die Monomerflüssigkeit bei einigen Systemen in Eiswasser vorgekühlt werden müssen.²⁸ Ebenfalls ist es hierbei nicht gelungen, einen Zement von konstant hoher Homogenität herzustellen. Grundsätzlich muss beim Zentrifugieren beachtet werden, dass sich schwere Partikel schneller absetzen und es damit leicht zu Inhomogenität kommen kann. Auch bei dieser Methode resultieren durch das mehrmalige Umfüllen ungenutzte Restmengen und hohe MMA-Belastungen für das Personal.

Trotzdem konnte das Zentrifugieren des Zementteigs dessen physische Eigenschaften im Vergleich zum Anmischen per Hand erheblich verbessern.²⁸ Es bewirkte eine Steigerung der Zugfestigkeit um 54 % und eine Erhöhung der reversiblen Zug- und Druckstabilität um 136 %.¹⁹ Dennoch erzielte die nachfolgende Mischtechnik bessere Ergebnisse und das Zentrifugieren als Homogenisierungsmethode konnte sich letztendlich ebenfalls nicht durchsetzen.

1.4.4 Mischen unter Vakuum

Zeitgleich zur Zentrifugierung wurde in den frühen 1980er Jahren auch die Technik des Anmischens unter Vakuum entwickelt.^{1,6,29}

Diese Technik wurde ursprünglich zur Reduktion der Emissionsbelastung entwickelt und der Unterdruck vorerst alleinig zur MMA-Dampfabsaugung verwendet.¹¹ Es stellte sich aber bald heraus, dass sich dadurch ebenfalls die Porosität, die Homogenität und die mechanischen Eigenschaften erheblich verbesserten.^{1,6,11,30,31,32,33,34,35}

Es konnten sich letztlich zwei verschiedene Mischsystemdesigns durchsetzen. Zum einen die Vakuumrührschüssel und zum anderen die Vakuummischkartusche. Beim Schüsseldesign wird der Zement zwar unter Vakuum angerührt, muss jedoch zum nachträglichen Applizieren in eine separate Spritze umgefüllt werden. Diese Systeme

bringen allerdings nur bei niedrigviskosen Zementen zufriedenstellende Ergebnisse. Deshalb sind sie vor allem in den Vereinigten Staaten von Amerika, wo bevorzugt niedrig- und mittelviskoser Zement eingesetzt wird, gebräuchlich. Ein Beispiel dafür sind die *Mixing Bowls* der Firmen Summit® oder DePuy®, welche seit Mitte der 1990er am Markt sind. Diese haben hierzulande jedoch nur einen geringen Marktanteil.

Im Rest der Welt werden vor allem mittel- und hochviskose Zemente und damit zwingend Mischsysteme im Kartuschendesign eingesetzt. Hier entfällt der zusätzliche Arbeitsschritt des Umfüllens, da die Kartusche selbst auch die Applikationseinheit darstellt. Weiters soll zum bestmöglichen Durchmischen eines hochviskosen Zementteigs, gemäß der Fachliteratur, ein an einem Stab bewegliches, sich horizontal in der Mischkartusche auf und ab bewegendes Mischpaddel vorhanden sein.¹⁹ Heutzutage arbeiten quasi alle in Europa verwendeten Systeme nach diesem Prinzip. Dies trifft auch auf die beiden, in dieser Arbeit getesteten Systeme zu.

Diese Vakuumzementiersysteme bestehen aus einer Mischkartusche mit Mischelement und einem dazugehörigen Vakuumequipment mit Vakuumpumpe, Vakuumschlauch und Aktivkohlefilter zur Adsorption von MMA-Dämpfen.¹ Da, wie bereits erwähnt, die Mischkartusche gleichzeitig auch die Applikationseinheit darstellt, ist ein Umfüllen des Zementes nach dem Mischvorgang nicht mehr nötig. Diese Tatsache reduziert die MMA-Belastung für den Anwender erheblich. Für das Einbringen des Zements muss lediglich eine spezielle, für das jeweilige Mischsystem optimierte Zementpistole verwendet werden. Diese sind bei den, in dieser Arbeit getesteten, Herstellern Biomet™ und Heraeus Medical unterschiedlich gestaltet:

Biomet: Die Pistole ist sehr robust und erinnert von ihrer Gestaltung einer Auspresspistole für Silikon-Kartuschen. Der vorbereitete Zementzylinder wird von oben in die Pistole eingelegt. Hierbei ist zu beachten, dass die Kartusche samt Applikationsschnorchel nicht verdreht oder verkantet in der Pistole zu liegen kommt. Der Korpus der Pistole ist aus Aluminium gefertigt. Dieses Material hat den Vorteil, dass es leicht und somit gut zu handhaben ist. Jedoch wird es mit der Zeit durch Reinigungsmittel und korrosive Prozesse während des Sterilisationsvorgangs angegriffen. Pro Hub des Pistolengriffs hat der Stempel circa 6 mm Vorschub, wodurch jeweils ungefähr 5 g Zement ausgetrieben werden. Zum Betätigen des Vorschubs ist, im Vergleich zum Palamix® System, mehr Kraft notwendig.

Heraeus Medical: Hier wird das Kartuschenende mittels eines Bajonettverschlusses mit der Pistole verbunden. Die Pistole selbst kann somit kleiner und leichter ausfallen, da sie die Kartusche nicht aufnehmen muss. Die Applikationspistole besteht komplett aus Edelstahl und Kunststoff. Diese Materialien sind resistenter gegenüber korrosiven Vorgängen und erfahren keine optischen Veränderungen durch Reinigung und Sterilisation. Der Stempelvortrieb beträgt ungefähr 3 mm je Hub, womit jeweils circa 2,5 g Zement ausgetrieben werden. Da bei dieser Pistole die Hübe kleiner sind ist hierzu weniger Kraft notwendig. Die Kosten der beiden Pistolen sind annähernd gleich.

Die ersten Systeme mit diesem Aufbau wurden 1984 von der Firma MITAB in Schweden entwickelt und vermarktet. MITAB fusionierte 1997 zu ScandiMed® und wurde schließlich 1999 von Biomet™ aufgekauft. Das MITAB-Vakuumzementiersystem wurde 1993 durch Optivac™ ersetzt, welches bis heute nahezu unverändert am Markt ist. Zusätzlich ist seit wenigen Jahren auch das in dieser Arbeit getestete pre-packed System Optipac™ verfügbar.

Erste Vakuumzementiersysteme in Deutschland waren Sterivap® (E. Merck, Darmstadt, D) oder Frimix® (Friedrichsfeld AG, Mannheim, D) in den 1980er Jahren.^{6,9} Diese Systeme waren jedoch nur bis Ende der 1990er Jahre erhältlich.

Vakuum-Mischsysteme können, wie bereits erwähnt, einen positiven Einfluss auf die Zementqualität und damit auf die Lebensdauer von zementierten Hüftendoprothesen haben.^{1,30,31,32,33,34} Die Grundvoraussetzung ist jedoch die richtige Anwendung dieser Systeme.²³ Fehlerhafte Anwendung eines Vakuummischsystems, wie zum Beispiel durch unzureichende Durchmischung in der Kartusche oder mangelhafte Handhabung der Vakuumvorrichtung können die Qualität des resultierenden Zements erheblich mindern. Ebenso muss die korrekte Mischreihenfolge eingehalten werden, was zum Beispiel in Deutschland nicht immer der Fall zu sein scheint.^{1,36} Gründe für Fehler in der Handhabung können z.B. eine schlecht verständliche Betriebsanleitung, eine falsch betriebene Vakuumquelle oder eine Gestaltung des Mischsystems, welche fehlerhafte Bedienung erst ermöglicht, sein. Deshalb kann nur ein durchdachtes und ausgereiftes System gleichbleibend gute Ergebnisse und ausreichenden Schutz vor entweichendem MMA liefern.

Das Mischen unter Vakuum liefert deutlich bessere Ergebnisse als die Zentrifugierung.³⁷ Heutzutage gilt diese Technik im Allgemeinen als die geeignetste Methode, um Porosität und Homogenität und somit die Qualität des Zements zu optimieren. Weiters ist es dadurch möglich geworden, die Monomerdämpfe bereits am Ort ihrer Entstehung abzusaugen. Da die Vakuumpumpe direkt an der Mischkammer ansetzt und hier einen Unterdruck erzeugt, wird es dem Monomergas erschwert durch eventuelle Undichtheiten des Systems in die Umgebung zu gelangen. Sollte dennoch ein Leck bestehen, wird schlimmsten Falls von der Pumpe mehr Luft gefördert. Da diese Luft jedoch erst am Boden des Operationssaals wieder freigesetzt wird und MMA bekanntlich schwerer als Luft ist, wird es so aus dem Gesichtsbereich des Anwenders geleitet und der bodennahen Abluft der OP-Klimatisierung zugeführt.

Im Optimalfall wird die von der Vakuumpumpe geförderte Abluft vorher noch durch einen in den Vakuumschlauch integrierten Aktivkohlefilter gereinigt, was zu einer weiteren Reduktion der MMA-Konzentration in der Raumluft führt. Allein in England vertrauen bereits 94 % der Chirurgen dieser Technik.³⁸ Dieser Wert dürfte stellvertretend für sämtliche europäischen Länder gelten.

1.5 Sensibilisierung gegen MMA

MMA kann, wie unzählige andere Substanzen auch, sobald es über die Atmung, mittels Hautkontakt oder auf anderem Wege in den menschlichen Körper eingedrungen ist, verschiedene Reaktionen hervorrufen.⁹ Auf diese wird in den nächsten Unterkapiteln einzeln eingegangen.

1.5.1 Metabolisierung im Körper

Wie reagiert der menschliche Körper auf eingedrungenes MMA und wie kann er damit umgehen?

Es existieren vier verschiedene Möglichkeiten, wie MMA in den Körper gelangen kann: Der häufigste Weg ist über die Lunge, gefolgt vom Gastrointestinaltrakt, in sehr geringen Maßen durch die Haut oder auch über direktes Einbringen im Rahmen einer Implantation.

In Tierversuchen an Ratten wurden den Testobjekten größere Mengen flüssigen MMAs intravenös und intramuskulär injiziert. Im Blutkreislauf angelangt, stellte sich heraus, dass es zum Großteil innerhalb weniger Tage zu circa 80 % über die Lunge abgeatmet und zu 5 % über die Nieren ausgeschieden wurde.

Ein weiterer Anteil wird im Zitratzyklus abgebaut.^{39,40,41} Methylmethacrylat wird über eine Esther-Hydrolyse zu Methacrylsäure gespalten. Diese wird nun mittels Veresterung zu *Methacrylsäure-CoA* umgewandelt. Dieses Zwischenprodukt wird durch Aufspaltung einer Doppelbindung und Addition von Wasserstoff zu Iso-Hydroxybuttersäure umgewandelt und letztendlich über Succinyl-CoA oxidativ weiter zu CO₂ und Wasser metabolisiert.

Da im Zitratzyklus auch auf physiologischem Weg *Methacrylsäure-CoA* als Zwischenprodukt aufscheint, nämlich als Abbauprodukt der natürlichen Aminosäure Valin,⁹ stellt folglich MMA für den menschlichen Körper keinen unbezwingbaren Fremdkörper dar. Deshalb ist zumindest bei gemäßigten Konzentrationen auszuschließen, dass durch den Stoffwechsel des aufgenommenen MMAs schädliche Reaktionsprodukte auftreten können.⁹ MMA kann somit selbstständig aus dem menschlichen Körper eliminiert werden.

1.5.2 Gesetzliche Regulationen zur MMA-Exposition

Der menschliche Geruchssinn ist wissenschaftlich kein zuverlässiger Indikator, aber für das OP-Personal ein realistischer.⁸ MMA wird bereits wahrnehmbar, selbst wenn sich die Konzentration hundertfach unter der gesetzlich vorgegebenen Höchstgrenze befindet. Die Wahrnehmungsgrenze für MMA-Monomer in der Umgebungsluft liegt bei 0,08 bis 0,21 ppm,^{9,42} der gesetzliche Arbeitsplatzgrenzwert (AGW), zur Garantie eines nicht gesundheitsschädigenden Arbeitsplatzes, mit 50 ppm oder 205 mg/m³ jedoch um ein Vielfaches höher. Die menschliche Wahrnehmung und die gefühlte Geruchintensität stehen somit in keiner Korrelation zum tatsächlichen Ausmaß der MMA-Exposition. Das Wahrnehmen des Geruchs von MMA alleine bedingt also noch keine Gefährdung.⁸

Der AGW ersetzt seit 2005 schrittweise die maximale Arbeitsplatzkonzentration (MAK) und ist definiert als jener Konzentrationswert, welcher als Mittelwert über einen achtstündigen Arbeitstag (bei 40 beziehungsweise 42 Arbeitsstunden pro Woche) nicht überschritten werden darf. Da es sich aber hierbei um einen Mittelwert handelt, sind

zusätzlich zum AGW je nach Arbeitsstoff sogenannte Spitzenbegrenzungen definiert, welche auch kurzfristig zu keinem Zeitpunkt überschritten werden dürfen. Für MMA sind das in Deutschland nach momentaner Gesetzeslage durchschnittlich 100 ppm für 15 Minuten.^{9,43}

In Kalifornien (USA) ist man diesbezüglich viel liberaler. Hier liegt die gesetzliche Obergrenze, auch Permissible Exposure Limit (PEL) genannt, im Durchschnitt sogar bei 100 ppm über einen gesamten Arbeitstag von acht Stunden verteilt. Dieses Limit darf auch für einige Zeit überschritten werden, soweit es danach wieder unterschritten wird. Eine Obergrenze für die Belastungsspitze wird hier nicht genannt.⁸

1.5.3 Allergisierende Eigenschaften

Die meiste Literatur zum Thema Kontaktallergie gegen MMA und andere Knochenzementbestandteile beschreibt die Folgen einer Langzeitexposition. Diese Ergebnisse können jedoch nur bedingt auf jene kurzzeitige Exposition, mit der das OP-Personal oder der Operateur mit Knochenzement in Berührung kommt, übertragen werden. Die Ergebnisse einer 2008 durchgeführten Studie sind in Tabelle 2 aufgeführt. Es ist anzumerken, dass hier MMA als Allergen nur eine eher geringe Rolle spielte. Der größte allergieauslösende Faktor war mit Abstand das Antibiotikum.

Kontaktallergierate gegenüber Knochenzement bei 113 Patienten mit zementierten Prothesen und Endoprothesen-Unverträglichkeit. (Mehrfachnennungen möglich)

Knochenzementkomponenten	Reaktionen bei 113 Patienten	in %
Methylmethacrylat	1	0,9
Gentamicin	19	16,8
Benzoylperoxid	9	8,0
Hydrochinon	3	2,7
2-Hydroxy-Ethyl-Methacrylat (HEMA)	2	1,8
Kupfer(-II)-Sulfat	0	0
NN-Dimethyl-p-Toluidin	0	0
Reaktion gegen Metalle und Knochenzementkomponenten	11	9,7

Tabelle 2: Kontaktallergien gegen Bestandteile von Knochenzement bei Endoprothesen-Unverträglichkeit

Es existieren wenig sichere und aktuelle Daten zu Reaktionen durch kurzfristigen und/oder oberflächlichen Kontakt mit MMA in niedrigen Konzentrationen.⁴⁴ Einige Chirurgen und OP-Schwestern entwickelten, obwohl sie mit Latexhandschuhen geschützt waren, nach regelmäßigem Kontakt mit PMMA eine Kontaktdermatitis (Abb. 3).^{44,45,46,47,48,49} Allerdings stammt ein Großteil dieser Artikel aus Zeiten, als der Anwender den Knochenzement noch von Hand in die Knochenhöhle pressen musste. Dies ist heutzutage durch moderne Zementmischsysteme obsolet. Auch wurden einige Fälle von dermatitischer Hautallergie in der Zahnheilkunde, wo ebenfalls MMA als Ausgangsmaterial für Zahnprothesen eingesetzt wird, ausgelöst durch MMA-Permeation durch Untersuchungshandschuhe, beschrieben.^{50,51,52,53} Auch die anderen Bestandteile von Knochenzement (BPO, DmpT, HQ) sind bekannte Allergene,^{9,44} wobei nur BPO mengenmäßig als potenziell allergieauslösende Substanz in Frage kommt. Es ist Gegenstand der aktuellen Forschung, Knochenzemente zu entwickeln, bei welchen der Einsatz von BPO nicht mehr notwendig ist. DmpT wirkt in größeren Mengen toxisch, jedoch nicht allergieauslösend. HQ kann ebenfalls Allergien auslösen, es wird jedoch während der Polymerisationsreaktion Großteils verbraucht. Siehe hierzu Tabelle 2.

In der Zahnheilkunde ist die Mundschleimhaut der Patienten weit länger und intensiver dem direkten Kontakt mit MMA ausgesetzt ist als ein durch Handschuhe geschützter Chirurg während der unmittelbaren Verarbeitungszeit. Bei einer 1998 durchgeführten Studie in einer Zahnklinik stellte sich heraus, dass weniger als einer von 3000 Patienten im Laufe seiner Behandlung mit PMMA-haltigem Zahnersatzmaterial eine Kontaktallergie entwickelte, hiervon wiederum lediglich 1,6 % gegen MMA selbst.⁵⁴ Es existieren jedoch einige Fälle von, durch Zahnprothesen aus PMMA hervorgerufenen Schleimhautentzündungen.^{55,56} Der Allergieproblematik muss dennoch eine epidemiologisch eher untergeordnete Rolle zugewiesen werden.

1.5.4 Folgen einer Langzeitexposition

Vorweg ist zu bemerken, dass Studien betreffend der Toxizität, Teratogenität, Mutagenität und Kanzerogenese von MMA^{57,58,59,60,61} von mir an dieser Stelle nicht weiter erörtert werden, da entweder die extrem hohen Gewebkonzentrationen, wie sie in den durchgeführten Tierexperimenten angewandt wurden, bei normaler Exposition in einem Operationssaal nicht erreicht werden können oder aber arbeitsschutzrechtliche

Verordnungen Expositionen gegenüber Konzentrationen in derart bedenklicher Höhe am Arbeitsplatz verhindern.⁹ In der Fachliteratur gibt es nur wenige eindeutige Belege für die oben genannten Effekte durch MMA unter jener Konzentration, welche bei einer ordnungsgemäßen Nutzung im Operationssaal auftreten kann,⁶² die Kanzerogenität ist nicht bewiesen.⁶³

In deutlich höheren Konzentrationen kann MMA jedoch auch nach kurzzeitiger Exposition schwerwiegende Folgen haben, wie zum Beispiel die Schädigung von Augen und Schleimhäuten, besonders jener des Atmungstrakts⁶⁴ oder Asthma und Kurzatmigkeit hervorrufen.⁶⁵

Es darf wohl davon ausgegangen werden, dass ein schwacher aber langandauernder Kontakt mit MMA am ehesten sensibilisierend und allergieauslösend wirkt. Hierzu das Beispiel einer zweizeitigen Sensibilisierungsreaktion: Es wurde ein Fall beschrieben, in welchem eine Patientin langjährigen MMA-Kontakt in Form sogenannter Gel-Fingernägel hatte. Sie erhielt Jahrzehnte später einen Zahnersatz, war somit erneut PMMA exponiert und entwickelte darauf hin eine schwere Kontaktdermatitis, obwohl zuvor keine Reaktion auf MMA bestanden hatte. Solche Umstände können in einigen Fällen zu einer massiven Einschränkung der therapeutischen Optionen führen.⁶⁶ Da diese Reaktion auch bei Knochenzement und anderen Bestandteilen einer Endoprothese eintreten kann, stellt sie in der orthopädischen Chirurgie ein besonderes, wenn auch seltenes Problem dar.

1.6 Anwendungsgebiete von Knochenzement

1.6.1 Gelenkersatz

Obwohl ursprünglich für die Zahnheilkunde entwickelt,¹ wird heutzutage die weitaus größte Menge an kalthärtendem PMMA zur Verankerung von Gelenkendoprothesen verwendet. Kalthärtendes PMMA hat, wie bereits erwähnt, den großen Vorteil, dass zum Auspolymerisieren keine externe Erwärmung notwendig ist. Beim Einsatz im Rahmen einer Totalendoprothese muss PMMA-Knochenzement folgende Funktionen gewissenhaft erfüllen:²

- stabile und dauerhafte Fixierung des Implantats
- hohes Penetrations- und Verzahnungsvermögen in der Spongiosa des Knochens
- gute Gewebeerträglichkeit
- Lasttransfer von der Prothese auf den Knochen
- Stoßabsorption und hohe Stressresistenz (bis zu 10^7 Stöße und das 10 bis 12-fache Körpergewicht in vivo)^{1,3}
- ausreichend lange und konzentrierte Freisetzung von Antibiotika

1.6.2 Infektionstherapie

Eine der am meisten gefürchteten Komplikation eines jeden orthopädischen oder unfallchirurgischen Eingriffs ist die periprothetische Infektion. Da das bei der Operation eingebrachte Element, egal ob ein künstliches Gelenk, eine Verschraubung oder ein Marknagel, einen Fremdkörper darstellt, können sich an diesem – vom menschlichen Immunsystem schwer greifbar – Bakterien ansiedeln und einen Biofilm ausbilden. Dies kann unbemerkt zu einer lokalen Entzündungs- und Abstoßungsreaktion mit daraus langsam resultierender Lockerung des Implantats führen. Im schlimmsten Fall kommt es zu einer äußerst schwierig in den Griff zu bekommenden Superinfektion mit großflächigem Verlust von Gewebe, des Gelenks oder gar der gesamten betroffenen Extremität. Um dies möglichst zu vermeiden, wird seit über drei Jahrzehnten erfolgreich antibiotikahaltiger Knochenzement zur Infektionsprophylaxe eingesetzt.

PMMA-Zement eignet sich hervorragend als sog. *drug delivery system*, welches eine lokale, jedoch hohe Wirkstoffkonzentration genau am gewünschten Ort zulässt.

Die infektionshemmende Fähigkeit zählt somit zu einer wichtigen Eigenschaft von PMMA-Knochenzement. Oft ist es bei schwerwiegenderen Infektionen notwendig, eine individuelle Anpassung der Art und Konzentration der Antibiotika und deren Konzentration nach einem Antibiogramm vorzunehmen. Dies lässt sich bei offenen Mischsystemen leicht vornehmen und wird nur von wenigen Faktoren limitiert. Diese sind zum Beispiel, wie bereits zuvor beschrieben, dass das zugemischte Antibiotikum pulverförmig sein muss und einen mengenmäßigen Anteil von circa 10 % nicht überschreiten darf. Somit sind fertig vorgefüllte und geschlossene Mischsysteme den offenen in diesem Punkt klar unterlegen, da sie im Gegensatz zu teilgeschlossenen Vakuum-Mischsystemen keine nachträgliche und individuelle Anpassung der

Antibiotikabeimischung mehr zulassen. Daher eignen sich pre-packed Systeme vor allem für den primären und komplikationslosen Eingriff.

1.7 Fully pre-packed Systeme

Fully pre-packed oder *ready to use* Mischsysteme stellen den momentan letzten Evolutionsschritt auf dem Gebiet der Vakuummischsysteme dar. So verlockend es auch klingen mag, alle Komponenten quasi perfekt vorbereitet auf dem Gerätetisch bereit zu haben, bergen diese Systeme auch Nachteile. Hier sind die wichtigsten Pros und Contras im Vergleich zu herkömmlichen, teilgeschlossenen Vakuummischsystemen aufgelistet:

1.7.1 Vorteile

- Minimierung der MMA-Evaporisation und Verhinderung des direkten Kontakts mit Knochenzement und dessen Komponenten während des gesamten Mischvorgangs.
- Minimierung von Anwendungsfehlern (weniger einzelne Komponenten, weniger Handgriffe notwendig)
- Vereinfachter Aufbau und damit verkürzte Aufbauzeit im Vergleich zu teilgeschlossenen Systemen
- Keine Verletzungsgefahr, da z.B. kein Brechen der Glasampullen von Hand notwendig ist.
- Keine Antibiotika-belastete Polymerpulver-Staubwolke
- Ein komplettes Paket – einfachere Lagerhaltung – eine einzige Bestellnummer
- Gleichbleibende Zementqualität

1.7.2 Nachteile

- Keine Individualisierung, z.B. durch nachträgliches Beimengen von Antibiotika möglich.
- Teurer als teilgeschlossene oder offene Systeme.

Generell haben sich Vakuum-Mischsysteme, egal ob fully pre-packed oder deren technische Vorläufer, die teilgeschlossenen Vakuum-Systeme, in der klinischen Praxis eindeutig durchsetzen können. Sie erleichtern nicht nur die Handhabung und reduzieren

die MMA-Exposition, auch die Zementqualität, Homogenität, Porosität und damit indirekt die Lebensdauer des Implantats werden verbessert. So erreichen moderne Vakuummischsysteme eine Porosität im Bereich von 0,1 bis 3,4 %, während herkömmlich in einer Rührschüssel angemischter Zement lediglich Werte zwischen 5 und 16 % erreicht.^{37,67,68} Das stellt einen erheblichen Fortschritt dar.

1.7.3 Vorgefüllte Vakuummischsysteme im Überblick

Tabelle 3 zeigt die momentan gängigsten pre-packed Mischsysteme, deren Hersteller und Mischmethode sowie weiterführende Kommentare.

Systemname	Hersteller	Mischmethode	Kommentar
SmartMix® Cemvac™ prefilled	DePuy®	vertikal und rotierend	Mit CMW 1 oder CMW 1G vorgefülltes SmartSet HV oder GHV. Pulver in Kartusche vorgefüllt, Monomerampulle(n) extra in einen Ampullenbrecher integriert
SmartMix® Bowl	DePuy®	rotierend	Rührschüssel mit CMW 1 oder CMW 1G vorgefüllt. Monomerampulle(n) extra in einen Ampullenbrecher integriert.
Cemex® System	Tecres® SPA	Schlagen des Gerätes gegen die Handflächen	Komplett geschlossenes und vorgefülltes Mischsystem. Details hierzu siehe Kapitel 5.6
Optipac™	Biomet™	vertikal und rotierend	Mischzylinder mit Pulver vorgefüllt. Monomerflüssigkeit wird aus integrierten Aluminiumbeuteln angesaugt.
Palacos® R+G pro	Heraeus Medical	vertikal und rotierend	Komplett geschlossenes und vorgefülltes Mischsystem. Das Pulver befindet sich im Mischzylinder, Monomerflüssigkeit wird aus einer integrierten Glasampulle angesaugt.

Tabelle 3: Vorgefüllte Vakuummischsysteme im Überblick

1.8 Ziel

Das Ziel dieser Arbeit war es, mittels einer Studie zu prüfen, welche MMA-Konzentration bei der Anwendung eines neu entwickelten Systems im Vergleich zu einem bereits auf dem Markt befindlichen fully pre-packed System tatsächlich freigesetzt wird. Deshalb ist die MMA-Konzentration während eines standardisierten Anmischvorgangs in Nasenhöhe des Anwenders gemessen worden. Somit ist es gelungen,

Umgebungsfaktoren wie zum Beispiel Lüftungsverhältnisse oder Bewegungen des Anwenders als wichtige Einflussgrößen sicher identifizieren zu können.

Weitere Nebenziele waren die Zementhomogenität sowie Wirtschaftlichkeit und Anwenderfreundlichkeit der beiden getesteten Systeme.

Die Arbeit bietet des Weiteren einen wichtigen Einblick in die Methodik moderner Zementzubereitung mit komplett geschlossenen und vorgefüllten Vakuum-Anmischsystemen. Es ist durch ihren Einsatz möglich, eine weitere Monomerreduktion in der Raumluft zu erreichen.

2 Material

2.1 Zementmischsysteme

Es wurden in unseren Versuchsreihen die Mischsysteme zweier Hersteller getestet. Ein gemeinsamer Vorteil beider Systeme war, dass das manuelle Zusammenführen von Pulver und Monomerflüssigkeit, wie bei offenen oder teilgeschlossenen Mischsystemen, entfallen konnte.

2.1.1 Optipac™ (Biomet™, Warsaw, Indiana, USA)

Das Zementmischsystem der Firma Biomet™ beinhaltet die Mischapparatur, eine per Fuß angesteuerte Vakuumpumpe und eine Applikationspistole (Abb. 3). Da im Gegensatz zu teilgeschlossenen Systemen die gewünschte Zementmenge nicht variiert werden kann, bietet Biomet™ das Optipac™-System in mehreren verschiedenen Größen für unterschiedliche Anwendungsbereiche an:



Abbildung 3: Optipac™ Zementmischsystem

- Refobacin Bone Cement R 40, 60 oder 80
- Hip Set (40 plus 80) Refobacin Bone Cement R
- Refobacin Plus Bone Cement 40, 60 oder 80
- Refobacin Revision 40 oder 80 mit Gentamicin (= Refobacin und Clindamycin)

Das System offeriert dem Anwender verschiedenes Zubehör wie zum Beispiel ein Femursiegel. Dieser dient dem besseren Einbringen des Zements in den fertig ausgeraspelten Femurschaft unter Druck. Weiters besitzt das System einen, per Hand in verschiedenen Längen kürzbaren Applikationsschnorchel. Optipac™ bietet das patentierte Sammeln des Zements unter Vakuum an. Hierbei wird nach Beendigung des Mischvorganges der Boden der Kartusche mit Hilfe der Verpackungswanne, welche gleichzeitig als Arbeitsunterlage dient, um eine viertel Umdrehung verdreht, wodurch der

Zylinderboden nach oben schnell und den Zement zusammenschiebt. Dieses Prinzip scheint gleich zwei Vorteile zu haben: Es verringert die Menge der eingeschlossenen Luft im fertigen Zement und verkürzt zugleich die Zeit, welche bis zum Austreiben des Zements aus der Kartusche benötigt wird, da der dazu notwendige Stempelhub der Applikationspistole bereits im Vorhinein verkürzt wird.

Der Anwendungsvorgang kann in drei Abschnitte unterteilt werden:

Vorbereitungs- und Aufbauphase: Vorweg eine technische Anmerkung; die Mischkammer muss herstellungsbedingt während der Sterilisation mittels Ethylenoxid (EO) für dieses durchlässig sein. Der auf die Kammer aufgeschraubte, blaue Transportdeckel ist gasdurchlässig, aber für das Polymerpulver dicht. Dieser wird zu Beginn entfernt und ein anderer Deckel mit dem integrierten Mischstab aufgeschraubt. Dabei ist die Mischkammer jedoch kurzzeitig offen und der im System befindliche Zement kann verschüttet oder sogar inhaliert werden. Somit handelt es sich bei diesem System letztlich um kein komplett vorgefülltes und geschlossenes System im eigentlichen Sinn. Nach dem Tausch des Deckels wird das eine Ende des Vakuumschlauchs mit der Vakuumpumpe verbunden und das andere Ende am Anschluss an der Oberseite des Mischzylinders befestigt. Die Pumpe wird mit einer Vakuumquelle verbunden und mittels Fußschalter aktiviert. Jetzt werden die beiden Schutzclips zwischen den blauen Monomerhaltern entfernt und das System ist einsatzbereit.

Mischphase: Die blauen Monomerhalter werden mit beiden Händen vollständig zur Zylindermitte hin gedrückt und die Beutel mit der flüssigen Phase perforiert. Zeitgleich wird die Stoppuhr gestartet. Das Monomer wird jetzt durch den Unterdruck in den Mischzylinder gesaugt. Anschließend muss der Anwender 30 Sekunden lang gleichmäßig mischen. Hierbei wird der Mischstab jeweils ganz nach oben und nach unten bewegt, gleichzeitig ist zur Hub- auch eine leichte Drehbewegung auszuführen. Nach dem Anmischen ist der Mischstab vollständig herauszuziehen und zu drehen, um eventuell noch anhaftenden Zement abzustreifen. Jetzt erfolgt das Sammeln des Zements unter Vakuum. Hierzu wird der Zylinder auf die Entriegelungsfelder der Arbeitsplatte gestellt und eine Viertelumdrehung gedreht. Der Kolben bewegt sich unter Vakuum nach oben und sammelt den Zement im oberen Zylinderteil. Zuletzt wird die Vakuumpumpe, welche über den gesamten Mischvorgang in Betrieb war, ausgeschaltet.

Vorbereitung zum Austreiben: Der Mischzylinder wird vom Unterteil abgeschraubt und der zuvor ganz herausgezogene Mischstab an einer Sollbruchstelle abgebrochen. Der Stab kann optional noch zum nachträglichen Herausdrücken von im Applikationsschnorchel verbliebenem Zement genutzt werden. Dies verringert die im System zurückbleibende Restzementmenge. Der Vakuumschlauch muss nun vom Zylinder abgezogen werden. Nachdem der blaue Stopfen an der Oberseite des Zylinders entfernt worden ist kann an dieser Stelle der gewünschte Applikationsschnorchel aufgeschraubt werden. Dieser ist, wie bereits erwähnt, an mehreren Sollbruchstellen kürzbar. Der so vorbereitete Zylinder wird in die Applikationspistole eingelegt und der Kolben der Pistole nach vorne geschoben. Die Zementapplikation kann beginnen.

2.1.2 Palacos® R+G pro (Heraeus Medical, Wehrheim, D)



Abbildung 4: Palacos® R+G pro Zementmischsystem

Bei Palacos® R+G pro handelt es sich um ein System, das erst seit kurzem auf dem Markt erhältlich ist (Abb. 4). Das Mischsystem von Heraeus Medical besteht aus der Mischapparatur, einer per Fuß steuerbaren Vakuumpumpe sowie einer Auspresspistole aus dem Palamix®-Sortiment. Heraeus Medical bietet das System vorerst in zwei Größen, vorgefüllt mit jeweils 40 und 60 g Palacos® R+G Knochenzementpulver, an. Dies entspricht 55 und 75 g effektiver Zementmenge, welche dem Anwender letztlich zur Verfügung steht. Die Bezeichnung *R+G* steht für *radioopak* (schattengebend im Röntgenbild) und *Gentamicin*, dem zugesetzten Antibiotikum. Dieser Zement ist, wie der Zement des Biomet™ Systems, hochviskos. Der Anwendungsvorgang gliedert sich in drei Abschnitte:

Vorbereitungs- und Aufbauphase: Der Hersteller empfiehlt laut Betriebsanweisung zu Beginn, die Applikationspistole vor dem Vorgang vorzubereiten, um nach dem Anmischen die Zementkartusche leichter und schneller in die Applikationspistole einlegen zu können.

Zuerst ist am Mischzylinder ein Deckel zu fixieren, um die Mischkammer zu schließen. Diese muss – ähnlich dem Optipac™-System – bei der Herstellung offen sein,

um das in der Kartusche befindliche PMMA-Pulver mit Ethylenoxid begasen zu können. Danach wird der Vakuumschlauch zuerst an der Kartusche, dann an der Vakuumpumpe angeschlossen. Bei diesem System wird zur zusätzlichen Monomerreduktion in die Umgebungsluft ein Aktivkohlefilter dem Vakuumschlauch zwischengeschaltet. Sobald alles angeschlossen ist kann die Vakuumpumpe aktiviert werden. Nach einer kurzen Wartezeit von circa 10 Sekunden wird jener Hebel bedient, der die in das System integrierte Monomerampulle öffnet. Über ein Kontrollfenster kann beobachtet werden, wie die flüssige Phase durch Unterdruck in den Mischzylinder gesaugt wird. Nach weiteren 10 Sekunden ist der Monomertransfer abgeschlossen. Dies wird durch einen Vakuumindikator (eine kleine grüne Gummikappe, welche sich nach innen wölbt) angezeigt.

Mischvorgang: Der Zement wird für 20 Sekunden mit gleichmäßig drehenden Auf- und Abwärtsbewegungen über die gesamte Zylinderlänge gemischt. Heraeus Medical empfiehlt in der Anleitung einen Hub pro Sekunde. Nach dem Mischvorgang wird der Mischstab bis zum Anschlag hochgezogen und kurz nach links und rechts gedreht, um am Paddel anhaftenden Zement abzustreifen. Nach diesem Vorgang kann die Vakuumpumpe wieder abgeschaltet werden.

Vorbereitung zum Austreiben: Jetzt muss der Vakuumschlauch von der Mischkartusche abgezogen und der Mischstab an einer Sollbruchstelle abgebrochen werden. Die Kartusche wird nach Drücken einer Verdrehsicherung aus dem Fußteil herausgeschraubt. Der Applikationsschnorchel kann an einem nun freigelegten Gewinde eingeschraubt werden und die so vorbereitete Kartusche mittels Bajonettverschluss auf der Zementpistole fixiert werden. Nach manuellem Sammeln des Zements durch Drücken der Vorschubstange der Pistole ist dieser nun bereit zur Applikation. Nachträglich kann – genau wie bei Optipac™ – der im Schnorchel verbliebene Zement mit Hilfe des abgebrochenen Mischstabes herausgedrückt werden, was die im System verbleibende Zementrestmenge reduziert. Palacos® R+G pro bietet ebenfalls ein optionales Femursiegel an.

Die beiden untersuchten Systeme werden nachfolgend bezüglich ihrer praktischen Eigenschaften gegenüber gestellt (Tab. 4):

	Optipac™ (Biomet™)	Palacos® R+G pro (Heraeus Medical)
Aktivkohlefilter im Vakuumschlauch	✗	✓
Anwenderfreundliche Applikationspistole	✓	✓
Komplett geschlossener Aufbau	✗	✓
Antibiotika nachträglich beimischbar	✗	✗
Sammeln unter Vakuum	✓	✗
Verständliche Bedienungsanleitung	✓	✓
Vakuumindikator	✗	✓
Schnorchel kürzbar	✓	✓
Femuraler Zementverdichter	✓	✓

Anmerkung: ✓ = Ja, ✗ = Nein

Tabelle 4: Gegenüberstellung der Mischsysteme

2.2 Knochenzement

Auf Grund der bereits vorgefüllten Mischsysteme ist es nicht möglich und auch nicht zielführend gewesen, beide Systeme mit demselben Knochenzement zu befüllen und zu testen. Im Optipac™ System wird nach Herstellerangaben der *Refobacin Bone Cement R* von Biomet™ eingesetzt, während bei Palacos® R+G pro der Zement Palacos® R+G von Heraeus Medical verwendet wird. Bei beiden handelt es sich um hochviskose, schnellhärtende und röntgenpositive Knochenzemente auf Polymethylmethacrylat-Basis, verpackt in einem Anmisch- und Applikationssystem und fertig zur Anwendung (*ready to mix*).

Nachfolgend wurden einige wenige Eigenschaften der, in den Systemen befindlichen Zemente in Tabelle 5 vergleichend dargestellt:

	Refobacin Bone Cement R Biomet™	Palacos® R+G Heraeus Medical
Mengen im System	40 g Pulver, 20 ml Flüssigkeit	40 g Pulver, 20 ml Flüssigkeit
Viskosität	hochviskos	hochviskos
MMA in %	98 % in der Flüssigkeit	98 % in der Flüssigkeit
Verarbeitungszeit	schnellhärtend	schnellhärtend
Startersystem	Benzoylperoxid – DmpT	Benzoylperoxid – DmpT

Tabelle 5: Knochenzemente in den untersuchten Systemen

Hinsichtlich der Fragestellung nach der MMA-Abgabe der Zemente können die getesteten Systeme somit leicht verglichen werden.

Beide Zemente bestehen, wie bereits in den Kapiteln 1.4.1 und 1.4.2 beschrieben, aus einer Pulver- und einer Monomerkomponente. Die Pulverkomponenten enthalten PMMA, BPO, Zirkoniumdioxid und Gentamicin als Sulfat. Die Flüssigkeit besteht – wie die der meisten PMMA-Zemente – aus MMA, DmpT und Hydrochinon. Die Zemente beider hier untersuchten Systeme enthalten prozentual die gleiche Menge an MMA und können daher für die hier getestete Fragestellung gut miteinander verglichen werden.

Das Pulver befindet sich bei beiden untersuchten Systemen in einer Mischkammer und wird im System sterilisiert. Beide Hersteller sterilisieren mit Ethylenoxid. Dieses hat gegenüber der Sterilisation mittels γ -Bestrahlung den großen Vorteil, dass die

Polymerketten in ihrer Länge und Struktur unverändert bleiben und die Zementqualität gleichbleibend hoch ist.² Der Nachteil ist jedoch, dass man dem Gas das Eindringen in den, an sich dichten, Mischzylinder ermöglichen muss, weshalb die Kammer bei beiden Systemen gasdurchlässig gebaut ist und erst vom Anwender endgültig geschlossen werden muss. Bei Optipac™ wurde dieses Problem jedoch unzureichend gelöst. Durch den Wechsel vom Begasungsdeckel auf den Mischdeckel ist das System kurzzeitig komplett geöffnet⁶ und Zementpulver kann ausdringen. Deshalb kann man in diesem Fall letztlich von keinem komplett geschlossenen System im eigentlichen Sinne sprechen.

Die Flüssigkeit befindet sich bei beiden Systemen entweder in ein oder zwei Beuteln (Biomet™) oder in einer Glasampulle (Heraeus Medical). Sie wird jeweils mittels Ultrafiltrierung sterilisiert, keimfrei verpackt und in das System integriert.

2.3 Messgeräte

2.3.1 MMA-Konzentrationsmessung



Abbildung 5: Dräger Polytron 7000®

Dräger Polytron 7000® (Drägerwerk, Lübeck, D) ist ein stationäres Gasmessgerät, welches mit einem, für MMA sensiblen, elektrochemischen Sensor ausgestattet wurde. Es hat einen Messbereich von 0-100 ppm und eine Luftdurchsatzrate von 500 cm³ pro Minute. Die Messgenauigkeit beträgt 0,1 ppm. Das Gerät wurde an einen 1 m langen, chemisch inerten Gummischlauch angeschlossen, dessen Spitze wiederum mittels eines Geräteträgers über der Arbeitsfläche positioniert wurde (Abb. 5).

MiniRAE 3000™ (RAE Systems, San Jose, CA, USA) ist ein Handmessgerät für volatile organische Gasverbindungen. Es ist mit einem schnell reagierenden (max. 3 Sekunden Ansprechzeit) Photoionisationsdetektor ausgestattet und nimmt Gaskonzentrationen von 0-15.000 ppm wahr. Auch dieses Messgerät hat eine Durchsatzrate von 500 cm³ pro Minute und eine Messgenauigkeit von 0,1 ppm.

Dieses Gerät misst die MMA-Konzentration indirekt. Der Sensor ist auf Isobutylengas kalibriert und muss zur MMA-Messung mit einem Korrekturfaktor von 1,5 arbeiten (Abb. 6).



Abbildung 6: PID MiniRAE 3000™

2.3.2 Temperatur und Feuchtigkeitsmessung



Abbildung 7: Digitales Hygrometer und Thermometer

Zur Temperaturmessung ist das *GTH 175/Pt* (Greisinger Electronic, Regenstauf, D), ein digitales Thermometer mit einem theoretischen Messbereich von $-199,9$ bis $199,9^{\circ}\text{C}$, zum Einsatz gekommen. Das Gerät hat eine Messgenauigkeit von $0,1^{\circ}\text{C}$ (Abb. 7).

Das *GFTH 95* (Greisinger Electronic, Regenstauf, D) ist ein digitales, kombiniertes Hygro- und Thermometer mit einem Messbereich von 10 bis 95 % relativer Luftfeuchte mit einer Auflösungsgenauigkeit von 0,1 % (Abb. 8).

2.3.3 Messung des Unterdrucks

Zur Messung des von den Vakuumpumpen erzeugten Unterdrucks ist das digitale Vakuummeter *GDH200* (Greisinger Electronic, Regenstauf, D) verwendet worden (Abb. 8).



Abbildung 8: Digitales Unterdruckmessgerät

3 Methoden

3.1 Anmischvorgang des Knochenzements

Die Systeme der beiden Hersteller (Biomet™ und Heraeus Medical) wurden unter drei verschiedenen Bedingungen getestet: in einem Labor, einem OP-Saal und einer Abzugskammer. Insgesamt sind von jedem System neun standardisierte Anmischvorgänge durchgeführt worden. Davon fanden jeweils vier Mischvorgänge im Labor (je drei unter normalen Belüftungsbedingungen und einer bei abgeschalteter Lüftung) und ein Vorgang unter einer Abzugskammer statt. Vier Mischvorgänge wurden mit Palacos® R+G pro in einem OP-Saal durchgeführt.

Sämtliche Mischvorgänge wurden von ein und derselben Person, welche gewissenhaft in die Handhabung des jeweiligen Systems eingeschult worden ist, nach genauer Anweisung des Herstellers durchgeführt. Um Fehlbedienungen auszuschließen, wurden vor den Testdurchläufen mit jedem System mehrere Übungsdurchgänge unter Anwesenheit eines Spezialisten durchgeführt. Beide Systeme wurden stets abwechselnd getestet, um einen systemischen Fehler möglichst auszuschließen.

Jeder Versuchsdurchlauf von insgesamt 150 Sekunden (2 min, 30 s) Messdauer wurde in vier Abschnitte unterteilt:

Vorbereitungsphase (zeitlich nicht limitiert): diese wiederum bestand im Genaueren aus dem

- Auspacken des Systems
- Aufbau des Systems und testen der Vakuumpumpe
- Vorbereitung der Messgeräte
- Ablesen von Temperatur, Feuchtigkeit und MMA-Hintergrundkonzentration der Raumluft
- Zurücksetzen der Stoppuhr
- Aufbau des Vakuums (Dauer je nach Herstellerangaben)

Arbeitsphase (zeitlich limitiert): diese begann immer mit dem Brechen der MMA-Ampulle/Beutels mit Starten der Stoppuhr und bestand aus

- Wartedauer (ca. 15 Sekunden), bis das Mischsystem die Flüssigkeit mit dem Pulver vereinigt hat, der
- Mischphase (insgesamt 30 Sekunden), bestehend aus dem Anmischvorgang an sich und der
- Vorbereitungsphase (35 Sekunden), bestehend aus dem Sammeln unter Vakuum bei Optipac™, dem Abbau des Mischstabs und des Vakuumschlauchs und dem beladen der Zementpistole mit der vorbereiteten Kartusche. Bei Palacos® R+G pro erfolgte in dieser Phase auch das manuelle Sammeln des Zements im Zylinder. Dies war auch bei Optipac™ zeitweise notwendig, falls das Sammeln unter Vakuum nicht vollständig funktionierte. Die Phase endete, sobald der fertige Zement an der Spitze des Applikationsschnorchels anstand.

Austreibungsphase (70 Sekunden): Diese bestand aus dem

- Austreiben der gesamten Zementmenge auf die Arbeitsunterlage in Schlangenlinien und dem
- Ablegen der Zementpistole mit der geleerten Kartusche auf die Arbeitsunterlage. Diese verblieb die restliche Messdauer neben der Zementprobe auf der Arbeitsfläche.

Die Testperson stand über die gesamte Messdauer neben dem Arbeitstisch, um eventuelle Luftbewegungen und somit verfälschte Messwerte zu vermeiden.

Nach jedem Versuchsdurchlauf wurde der Knochenzement sowie sämtliches mit MMA in Kontakt gekommene Gerät aus dem Labor entfernt und der Raum für ungefähr 15 Minuten gut durchgelüftet, um möglichst geringe Verfälschungen der Messergebnisse zu garantieren. Minimale, sich nicht mehr verändernde Restkonzentrationen in der Raumluft von circa 1 bis 2 ppm wurden toleriert, sie wurden jedoch beim Start des nächsten Versuchsdurchlaufs aufgezeichnet und von den anschließend gemessenen Werten abgezogen.

3.2 Versuchsaufbau im Labor

Sämtliche Laborversuche sind an der Heraeus Medical Palacademy® und im dortigen Labor für Qualitätssicherung und Materialforschung in Wehrheim, Deutschland, durchgeführt worden. Der Versuchsaufbau im Labor sollte möglichst dem realen Arbeitsumfeld eines orthopädischen Operationssaals gleichen.

3.2.1 Vorversuche

Die Vorversuche wurden unter denselben Bedingungen und Gegebenheiten wie die Hauptversuche, jedoch mit dem Messgerät Dräger Polytron 7000® durchgeführt. Insgesamt wurden von jedem der beiden Mischsysteme fünf Versuchsdurchläufe gemacht.

3.2.2 Versuchsaufbau und Umgebung



Abbildung 9: Versuchsanordnung Labor

Bei den Räumlichkeiten handelte es sich um ein modernes Versuchs- und Schulungslabor. Der Raum hatte die Dimensionen von 10 x 5 x 3 m (Länge x Breite x Höhe) und ein gesamtes Luftvolumen von 150 m³. Das Labor besaß eine Vollklimatisierung, welche eine maximal neunfache Luftaustauschrate von pro Stunde ermöglichte. Die Luftführung war nicht laminar. Die Lüftungseinlässe befanden sich über die Decke verteilt, die Auslässe an einer Seitenwand ungefähr in Kniehöhe. Die Raumtemperatur war konstant auf 18°C eingestellt.

Die Anmischvorgänge fanden auf einem Metalltisch mit den Maßen 250 x 100 x 90 cm (L x B x H) statt. Dieser befand sich ungefähr in mitten des Versuchsraums.

Das MMA-Messgerät wurde direkt 50 cm senkrecht oberhalb der Arbeitsfläche in einer Gesamthöhe von 140 cm, was etwa der Nasenhöhe des Anwenders entsprach, auf einer Ablage positioniert. Der Abstand der Mischsysteme von der Messspitze betrug somit in etwa 20 cm (Abb. 9).

Die MMA-Konzentrationen während der Hauptversuche wurden mit dem Photoionisationsdetektor MiniRAE 3000™ aufgenommen.

3.2.3 Homogenitätsprüfung

Um die Homogenität des Knochenzements beider Systeme zu testen, sind nach jedem Versuchsdurchlauf Zementproben genommen worden. Hierzu wurden aus dem schlangenförmig auf die Arbeitsunterlage ausgetriebenen Zementstrang an drei unterschiedlichen Stellen Proben zu je circa 1,5 g entnommen. Insgesamt wurden aus jedem Strang sechs Proben, davon jeweils zwei zu Beginn, in der Mitte und am Ende, herausgeschnitten. Die abgewogenen Proben wurden in separate Säckchen verpackt und beschriftet, um eine nachträgliche Zuordnung zu ermöglichen.

Die Zementproben wurden anschließend in einem Muffelofen bei 750°C für eine Stunde verascht und die Rückstände, wie zum Beispiel Zirkoniumdioxid gewogen. Diese Rückstände wurden mit dem ursprünglichen Gewicht der Probe anteilmäßig in Relation gesetzt. Je gleichmäßiger nun diese Rückstände in den sechs Proben jenes Zementstrangs verteilt waren, desto homogener war der getestete Zement.

Diese Proben wurden, um die laufenden MMA-Konzentrationswerte während des Mischvorgangs nicht zu beeinflussen, erst nach Abschluss des Messvorgangs entnommen.

3.3 Versuchsaufbau unter der Abzugshaube

Jedes der beiden getesteten Mischsysteme ist ebenfalls einmalig unter einer Labor-Abzugshaube angemischt worden. Die Versuche wurden in der Abteilung für Produktforschung und Qualitätssicherung von Heraeus Medical, Wehrheim, D, durchgeführt. Die Abzugshaube war quaderförmig und hatte ein Volumen von



Abbildung 10: Versuchsanordnung Abzugshaube

0,72 m³. Die maximale Luftaustauschrate betrug 480 m³/h. Die Temperatur der Zuluft betrug konstant 23°C und die Luftfeuchtigkeit war auf 55 % relative Feuchtigkeit eingestellt. Die Anordnung der Testobjekte auf der Arbeitsfläche und deren Bezug auf die Spitze des Messgerätes war ident mit jener im Versuchslabor (Abb. 10). Diese Extremvariante sollte den Einfluss der Ventilation auf die gemessenen Werte aufzeigen, da unter diesen Bedingungen keine oder nur minimale MMA-Konzentration zu erwarten ist. Sie sollten des Weiteren einen Ausblick auf die Versuche im Operationssaal geben, in welchem ebenfalls eine deutlich höhere Luftaustauschrate als im Versuchslabor herrscht und der Luftstrom vertikal gerichtet ist.

3.4 Versuchsaufbau im Operationssaal

Die zweite Versuchsserie fand in einem Operationssaal der Universitätsklinik für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie, Graz, Österreich, statt. Insgesamt wurden vier Anmischvorgänge des Systems Palacos® R+G pro von Heraeus Medical durchgeführt.

Der Raum hatte die Dimensionen 7,3 x 6,15 x 3 m (L x B x H) und ein Gesamtvolumen von 134,68 m³ (Abb. 12). Der Operationssaal hat eine vollautomatische Klimatisierung mit einer maximal zweiundzwanzigfachen Luftaustauschrate pro Stunde. Das entspricht einem totalen Lufteinstrom von 3000m³/h und einem Luftausstrom von 2700m³/h. Das Lüftungssystem arbeitet unter leichtem Überdruck, um das Einströmen von ungefilterter Luft zu verhindern. Die fehlenden 300m³ gehen somit beabsichtigt durch Türen und weitere Undichtheiten verloren.



Abbildung 11: Versuchsaufbau Operationssaal Graz

Der gesamte Mischvorgang fand unter annähernd laminarem Luftstrom statt. Zu Beginn und am Ende eines jeden Versuchsdurchlaufs wurden Raumtemperatur und relative Luftfeuchtigkeit aufgezeichnet. Die Temperatur betrug konstant 23°C, die Luftfeuchte im Durchschnitt 46 % mit einer Schwankungsbreite von 44,6 bis 48,2 %) Die MMA-Konzentrationswerte sind mit dem PID MiniRAE 3000™ aufgenommen worden.

Sämtliche Geräte wurden auf einem metallenen Arbeitstisch in den Dimensionen 120 x 70 x 90 cm (L x B x H) aufgebaut. Um die Werte vollständig mit jenen aus dem Testlabor vergleichen zu können, war der Aufbau der Versuchsserie zu jenen im Labor identisch: Die Messspitze des PID wurde zentral 50 cm über der Arbeitsfläche positioniert. Die Mischvorgänge fanden somit in etwa 20 bis 25 cm von der Messspitze entfernt statt, insgesamt betrug der Abstand der Spitze zum Boden 140 cm. Der Gerätehalter bestand aus einer Kartonschachtel auf welcher das Messgerät mit Klebeband fixiert wurde, um ein Verrutschen während den einzelnen Versuchsdurchgängen zu verhindern (Abb. 11).

Positionierung des Arbeitstisches im Operationssaal:

Der Versuchstisch wurde ungefähr 2,50 m vom Operationstisch entfernt aufgestellt, was in etwa der Positionierung des Tisches der Gerätepflege während einer Operation entsprach. Der zentrale Lüftungsauslass befand sich direkt über dem Operationstisch (Abb. 11).

3.5 Datengewinnung und Verarbeitung

Sämtliche Konzentrationswerte wurden mit dem PID MiniRAE 3000™ aufgenommen. Das Gerät ermöglichte eine kontinuierliche Datenaufzeichnung und –speicherung im Sekundentakt. Die Messwerte wurden über den gesamten Anmischvorgang von 150 Sekunden (2'30“) permanent aufgenommen. Das Messgerät war jeweils über eine Serie von Versuchsabläufen durchgehend aktiviert. Da es jedoch nur eine durchgehende Datenreihe produzieren konnte, wurde der genaue Beginn jedes einzelnen Durchgangs mit einer, mit dem Gerät synchronisierten Uhr festgehalten. Somit war es nachträglich möglich, die jeweiligen Abschnitte der Datenreihe und deren dazugehörigen Messwerte dem jeweiligen Versuchsdurchlauf zeitlich genau zuzuordnen zu können. Zur zusätzlichen Kontrolle wurden die angezeigten Werte von einem Assistenten abgelesen und alle 10 Sekunden notiert. Dies erleichterte ebenfalls die nachträgliche Übereinstimmung und erhöhte die Nachverfolgbarkeit.

Die aufgezeichneten Daten wurden nach Beendigung der Versuche mit der geräteeigenen Software auf den Computer übertragen und anschließend mit Hilfe von Microsoft Office Excel® 2007 (Microsoft® Corporation, Redmond, WA, USA) ausgewertet. Kleinere statistische Berechnungen wie zum Beispiel arithmetischer Mittelwert und Median wurden ebenfalls mit diesem Programm berechnet.

Für genauere statistische Aufgaben wie zum Beispiel Standardabweichungen, post hoc Tests oder weitere Analysen wurde das Programm IBM® SPSS® 20.0.0 (International Business Machines Corporation, Armonk, NY, USA) eingesetzt. Es wurden jeweils zwei Mischsysteme miteinander verglichen, wobei ein p-Wert von $\leq 0,05$ signifikant war.

4 Ergebnisse und Resultate

4.1 MMA-Konzentrationen in der Raumluft

Der standardisierte Mischvorgang dauerte sowohl im Testlabor als auch im Operationsaal jeweils exakt 2 Minuten und 30 Sekunden (150 Sekunden). Der Messvorgang wurde in vier Phasen (Vakuumaufbau, Mischen, Vorbereiten und Austreiben) aufgeteilt. Die Zeitmessung begann bei beiden Systemen nach dem erfolgreichen Vakuumaufbau und startete mit dem Aufbrechen/Aufstechen des Monomerbehältnisses. Es ist in den folgenden Grafiken jeweils der arithmetische Mittelwert aus drei Versuchsdurchläufen errechnet und graphisch dargestellt worden.

4.1.1 Konzentrationsmessung unter Laborbedingungen

Beide Mischsysteme zeigten ein gutes Emissionsverhalten und hatten ihre Konzentrationsspitzen jeweils gegen Ende der Mischphase. Während des Vakuumaufbaus hatte keiner der beiden Systeme eine relevante Monomeremission. Ebenso verlief die Austreibungsphase, also jene Phase, bei der sich der noch nicht auspolymerisierte Zement offen auf der Unterlage befand, bei beiden Systemen ohne nennenswert erhöhte Monomerbelastung.

4.1.1.1 Messergebnisse Palacos® R+G pro

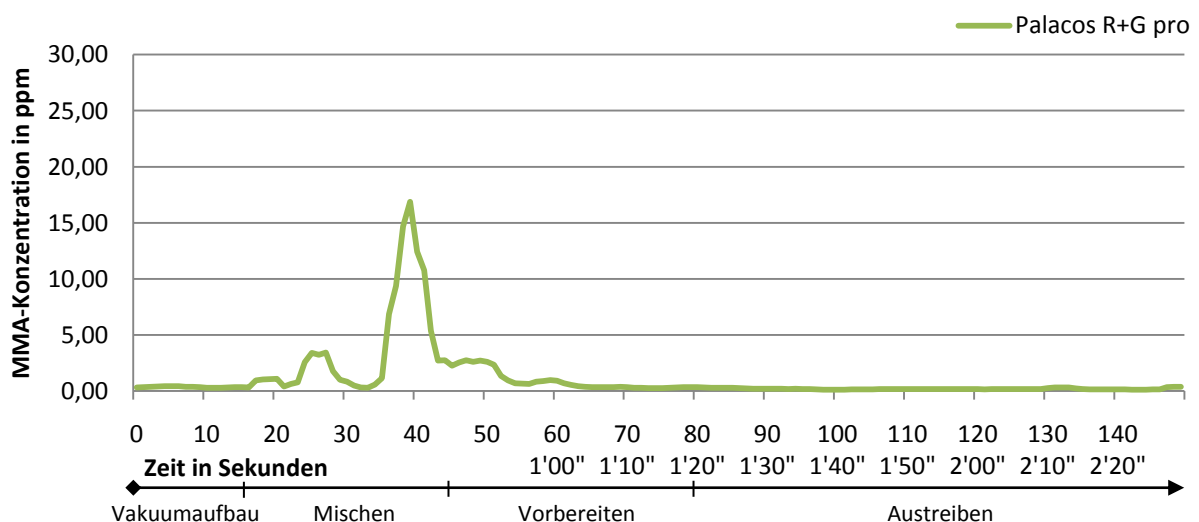


Abbildung 12: Konzentrationsverlauf von Palacos® R+G pro unter Laborbedingungen

In der ersten Phase des Anmischversuches (Vakuumaufbau) betrug die durchschnittliche MMA-Belastung bei Palacos® R+G pro 0,37 ppm, in der zweiten (Mischphase) 3,51 ppm, in der dritten (Vorbereitungsphase) 1,01 ppm und in der vierten (Austreibungsphase) 0,21 ppm. Über die gesamte Versuchsdauer von 150 Sekunden betrug die MMA-Belastung im Mittel 1,07 ppm.

Bei der Verlaufskurve von Palacos® R+G pro wurde eine einzelne Konzentrationsspitze gegen Ende der Mischphase gemessen. Diese betrug 16,89 ppm in der 42. Sekunde. Die Phasen des Vakuumaufbaus sowie die Vorbereitungs- und Austreibungsphase zeigten keine weiteren Belastungsspitzen. Es kam erst mehrere Minuten nach dem Austreiben zu einer Konzentrationserhöhung in der Raumluft. Da diese Werte jedoch nicht systemspezifisch waren, wurden sie nicht in die Ergebnisse aufgenommen. Alleinig war eine leichte Konzentrationserhöhung zu Beginn der Mischphase zwischen der 26. und 28. Sekunde mit einem Maximum von 3,44 ppm zu messen. (Abbildung 12)

4.1.1.2 Messergebnisse Optipac™

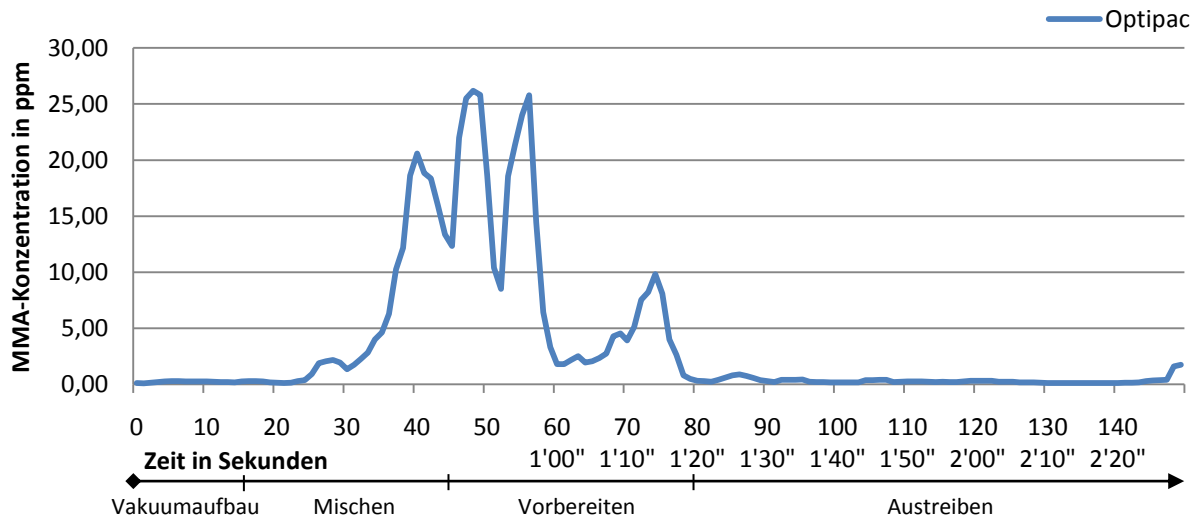


Abbildung 13: Konzentrationsverlauf von Optipac™ unter Laborbedingungen

In der ersten Phase (Vakuumaufbau) des Anmischversuches betrug die durchschnittliche MMA-Belastung bei Optipac™ 0,23 ppm, in der zweiten (Mischphase) 4,99 ppm, in der dritten (Vorbereitungsphase) 10,90 ppm und in der vierten (Austreibungsphase) 0,33 ppm. Über die gesamte Versuchsdauer betrug die MMA-Belastung im Mittel 3,53 ppm.

In der Verlaufskurve von Optipac™ erkannte man in der 41., der 49. und der 57. Sekunde insgesamt drei Konzentrationsspitzen, welche ein Plateau bildeten. Der höchste Wert betrug hierbei 26,18 ppm in der 49. Sekunde, gefolgt von 25,78 ppm in der 41. und 20,59 ppm in der 57. Sekunde. Auch in der Vorbereitungsphase, in welcher auch das Sammeln unter Vakuum stattfand, zeigte sich bei diesem System eine leicht erhöhte Monomerkonzentration. Diese betrug 9,83 ppm im der 75. Sekunde. (Abbildung 13)

In folgender Tabelle 6 und Abbildung 14 werden abschließend die durchschnittlichen Belastungswerte beider Systeme phasenabhängig im Vergleich gezeigt:

Mischsystem	ges. Messdauer 0-150 s	Vakuumaufbau 0-15 s	Mischen 15-45 s	Vorbereiten 45-80 s	Austreiben 80-150 s
Palacos® R+G pro	1,07 ppm	0,37 ppm	3,51 ppm	1,01 ppm	0,21 ppm
Optipac™	3,53 ppm	0,23 ppm	4,99 ppm	10,90 ppm	0,33 ppm

Tabelle 6: Durchschnittliche MMA-Konzentration während der einzelnen Mischphasen im Labor

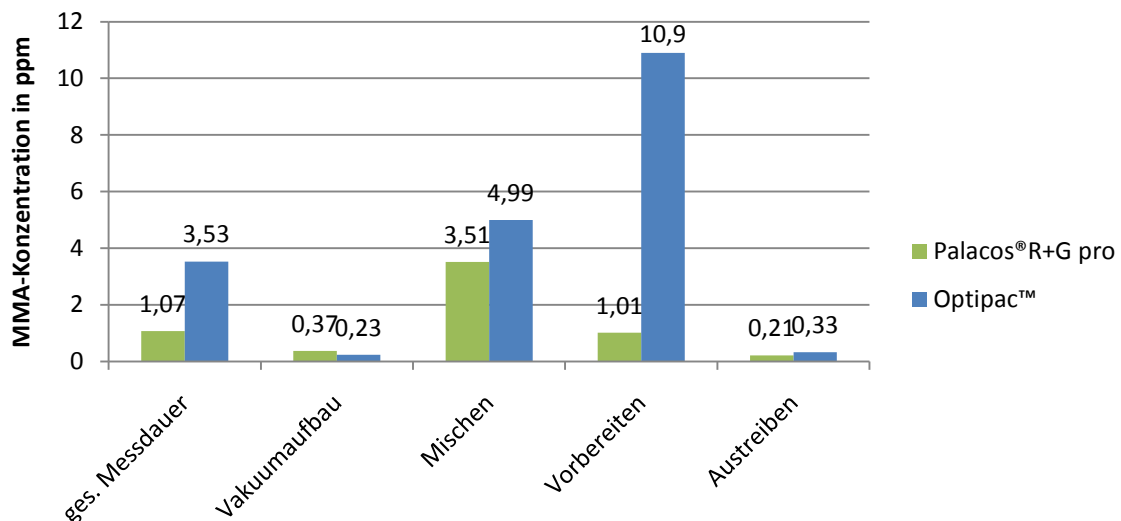


Abbildung 14: Messwerte von Optipac™ und Palacos® R+G pro im Labor

4.1.2 Konzentrationsmessung im Operationssaal

Unter OP-Bedingungen wurde nur das System Palacos® R+G pro von Heraeus Medical getestet. Jedoch ließ sich aus dem Messergebnis und Verhalten von Palacos® R+G pro auch auf Optipac™ schließen. Es wurden insgesamt vier Versuchsdurchgänge durchgeführt. Auffällig war, dass im Vergleich zu den Labormessungen eine Reduktion der Konzentrationswerte um den Faktor Zehn stattfand. Man beachte bitte die in Abbildung 15, im Vergleich zu den vorherigen Grafiken, geänderte Skalierung der Vertikalachse.

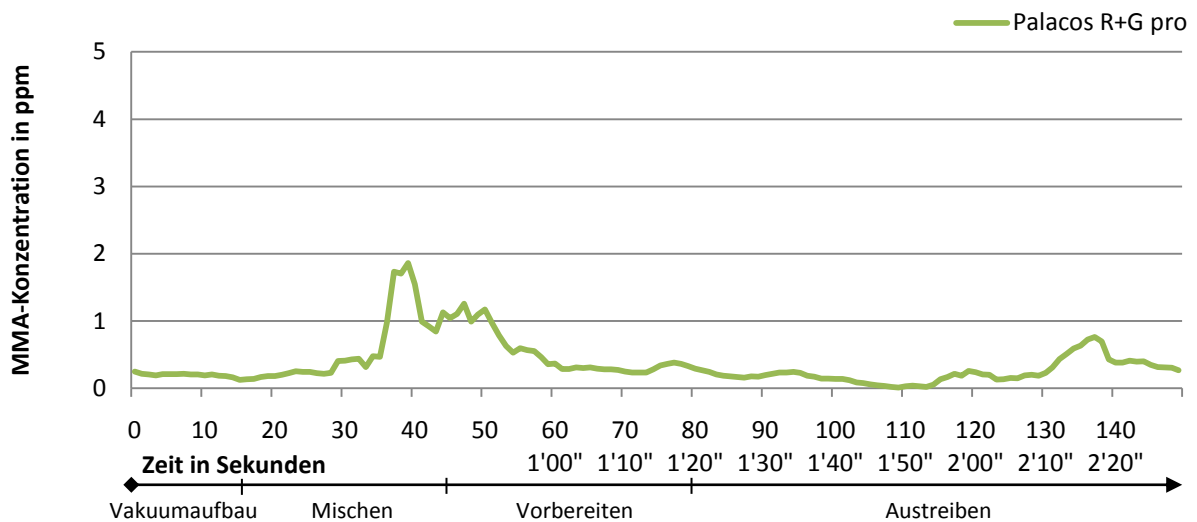


Abbildung 15: Konzentrationsverlauf von Palacos® R+G pro unter OP-Bedingungen

In der ersten Phase des Anmischversuches (Vakuumaufbau) betrug die durchschnittliche MMA-Belastung 0,21 ppm, in der zweiten (Mischphase) 0,55 ppm, in der dritten (Vorbereitungsphase) 0,54 ppm und in der vierten (Austreiben) 0,21 ppm. Über die gesamte Versuchsdauer betrug die MMA-Belastung im Mittel 0,24 ppm (Tabelle 7 und Abbildung 16).

Mischsystem	ges. Messdauer 0-150 s	Vakuumaufbau 0-15 s	Mischen 15-45 s	Vorbereiten 45-80 s	Austreiben 80-150 s
Palacos® R+G pro	0,37 ppm	0,21 ppm	0,55 ppm	0,54 ppm	0,24 ppm

Tabelle 7: Durchschnittliche MMA-Konzentration während der einzelnen Mischphasen im OP

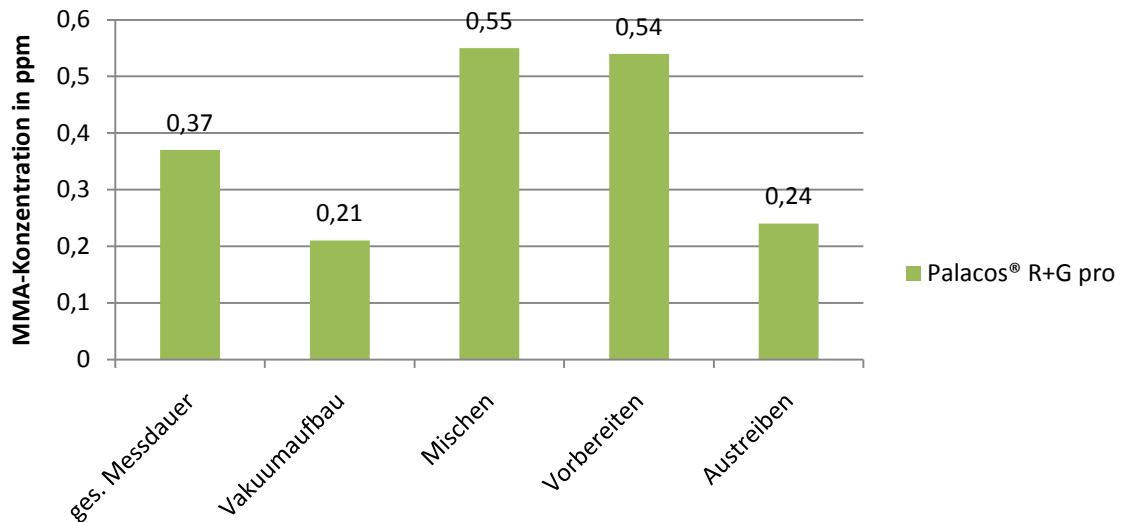


Abbildung 16: Messwerte von Palacos® R+G pro im OP

Das System verhielt sich während des gesamten Versuchsdurchlaufs unauffällig. Alleinig gegen Ende der Mischphase wurde eine Belastungsspitze von 1,86 ppm in der 40. Sekunde gemessen. Weitere leichte Konzentrationserhöhungen fanden zu Beginn der Vorbereitungsphase (1,26 ppm in der 48. Sekunde) und gegen Ende der Austreibungsphase (0,77 ppm in der 138. Sekunde) statt.

4.2 Zementhomogenität

Die entnommenen Zementproben wurden, wie in Kapitel 3.2.4 beschrieben, aufgearbeitet. Das Gewicht des Glührückstands der jeweiligen veraschten Probe lieferte hierbei ein Maß für die Homogenität des Zements. In Tabelle 8 wurde der Anteil des Rückstands in Bezug auf das Gesamtgewicht der Probe in Prozent angegeben.

Ort der Entnahme	Optipac™	Palacos® R+G pro
Beginn	10,6	10,6
Mitte	10,5	10,4
Ende	10,5	10,2

Tabelle 8: Ergebnisse der Zementproben auf Homogenität

Die Zemente der Mischsysteme beider Hersteller lieferten einen sehr homogenen Zement. Die Proben unterschieden sich in Bezug auf diesen Prüfpunkt nicht.

4.3 Messung des Unterdrucks

Es wurde bei beiden Systemen vor Beginn des Versuchsdurchlaufs eine Unterdruckmessung mittels Vakuummeter, welches dem Vakuumschlauch zwischengeschaltet wurde, durchgeführt. Diese ergab folgende Werte: 120 mbar bei Optipac™ und 90 mbar bei Palacos® R+G pro. Bei beiden Systemen wurde ein stabiler Unterdruck innerhalb weniger Sekunden aufgebaut.

4.4 Handhabung und Gegenüberstellung der Mischsysteme

Beide getesteten Systeme erfüllten die grundlegenden Erfordernisse an eine praxisgerechte Handhabung. Jedoch zeigten sich einige Produktdetails als vorteilhafter in puncto Anwenderfreundlichkeit, Fehlbedienungsanfälligkeit und Wirtschaftlichkeit. In Tabelle 9 wurden die wichtigsten Eigenschaften beider Systeme verglichen:

Optipac™ (Biomet™)	Palacos® R+G pro (Heraeus Medical)
Vollständiger Monomertransfer durch Entleeren der Aluminiumbeutel nicht gut ersichtlich	Sichtfenster zur Kontrolle des erfolgreichen Monomertransfers
Aktivkohlefilter einzeln erhältlich und nicht gemeinsam mit dem System verpackt	Aktivkohlefilter in den Vakuumschlauch integriert und steril mit dem System verpackt
Unterdruck im System nicht ersichtlich	Indikator für aufgebauten Unterdruck
Transportdeckel muss vor dem Mischvorgang abgenommen werden. Die Mischkammer ist somit kurzzeitig komplett offen.	Komplett geschlossener Aufbau. Das Abdichten der Mischkammer erfolgt mit einem Kunststoffstoppel
Sammeln des Zements unter Vakuum	Manuelles Sammeln in der Zementpistole

Tabelle 9: Gegenüberstellung Optipac™ und Palacos® R+G pro

Beim Herstellungsprozess muss während des Sterilisationsvorgangs mittels Ethylenoxids ein Filter am Mischzylinder angebracht sein, der das Ein- und Ausströmen des Gases ermöglicht. Deshalb muss der Hersteller, soweit er die hochwertigere aber auch aufwendigere Sterilisationsmethode der Begasung anwenden möchte, den Deckel offen und derart gestalten, dass er nachher vom Anwender leicht und ohne einen Austritt des Pulvers zu verursachen vor dem Mischvorgang zu verschließen ist.

Abbildung 17 und Abbildung 18 zeigen zwei Details des neuen Mischsystems Palacos® R+G pro:



Abbildung 17: Sichtfenster für Monomertransfer



Abbildung 18: Vakuumindeikator

5 Diskussion

Vorgefüllte und komplett geschlossene Vakuummischsysteme, sogenannte *fully pre-packed* oder *ready to use* Systeme, stellen die momentan aktuellste Entwicklungsstufe in der Zementzubereitung von Knochenzement auf PMMA-Basis dar. Es gelingt mit ihnen, im Vergleich mit ihren technischen Vorläufern, den teilgeschlossenen Vakuummischsystemen, den Ausstoß vom MMA noch weiter zu reduzieren. Diese Emissionsreduktion wird alleinig beim Befüllen und nicht während der weiteren Vorgänge, wie zum Beispiel beim Anmischen oder dem Vorbereiten zum Austreiben, erreicht. Dies ist leicht zu erklären, da bei *fully pre-packed* Systemen ein offenes Hantieren mit Monomerflüssigkeit generell entfällt. Über den restlichen Anmischvorgang sind sie den teilgeschlossenen Mischsystemen bezüglich ihrer MMA-Dichtheit ebenbürtig. Das rührt daher, weil beide Systeme konstruktionsbedingt dem Ideal des komplett geschlossenen Gefäßes nicht entsprechen können. Zum bestmöglichen Durchmischen eines hochviskosen Zementteigs soll gemäß der Literatur ein an einem Stab horizontal bewegliches Mischpaddel vorhanden sein.¹⁹ Beide getesteten Mischsysteme sind nach diesem Prinzip aufgebaut und erfüllen die Qualitätsanforderungen, was der Test auf Homogenität des fertigen Zements auch bestätigte.

Es fielen bei genaueren Beobachtungen an den Mischsystemen drei mögliche Schwachstellen auf, an welchen MMA an die Umgebung entweichen kann:

Der Dichtungsring des Mischstabs stellt offensichtlich die größte Schwachstelle dar, da hier flüssiges, direkt am Stab anhaftendes MMA in die Umgebungsluft entweichen kann. Dies war vermutlich auch der Grund, warum stets beim Mischen die höchsten Emissionswerte gemessen wurden, obwohl im Mischzylinder Unterdruck herrschte und so theoretisch kein MMA entweichen sollte. Weiters stellt der Anmischvorgang die Phase der größten vom Anwender verursachten Luftbewegungen dar, was ebenfalls zu dem erhöhten Messergebnis geführt haben kann.

Eine weitere Schwachstelle ist die Vakuumpumpe. Obwohl sie sich nicht im direkten Gesichtsfeld des Anwenders befindet und prinzipiell systemunabhängig ist, kann hier – das Fehlen eines Aktivkohlefilters vorausgesetzt – eine große Menge an gasförmigem MMA freigesetzt werden. Dieses vermischt sich mit der Raumluft und wird letztlich eingeatmet. Dieses Problem ist aber leicht zu vermeiden. Hier bietet der

Hersteller Heraeus Medical mit einem in den Vakuumschlauch zwischengeschalteten und in der Verpackungseinheit sterilisierten Aktivkohlefilter eine einfache sowie effektive Lösung an.

Die dritte Schwachstelle ist die Phase der Austreibung des noch weichen Zements auf die Arbeitsunterlage. Hier wurden interessanter Weise während der, in dieser Arbeit bewerteten Zeitspanne von 150 Sekunden keine erhöhten Monomer-Konzentrationen gemessen, sondern erst deutlich später. Dies lag vermutlich daran, dass der Anwender unmittelbar nach dem Austreiben keine nennenswerten Bewegungen mehr machte. Dadurch wurden auch keine Luftverwirbelungen erzeugt und die MMA-Dämpfe konnten ungehindert zu Boden sinken und sich so der Wahrnehmung durch das Messgerät entziehen. Da die Konzentrationserhöhungen erst mehrere Minuten nach Ende der Aufzeichnungsphase auftraten und diese unvermeidbar und nicht systemabhängig waren, wurden sie in den Ergebnissen nicht bewertet.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass drei Faktoren letztlich für die Höhe der Messergebnisse entscheidend waren: die Lüftungssituation, die Bewegungen des Anwenders und die Dichtheit des Mischsystems per se. Dieses Ergebnis deckt sich ebenfalls mit vorhandener Literatur.⁶

5.1 Versuchsaufbau und Messungen unter Laborbedingungen

Die Systeme beider Hersteller blieben in Bezug auf die maximal in der Raumluft gemessenen MMA-Konzentrationen (durchschnittlich 17 ppm bei Palacos® R+G pro und 26 ppm bei Optipac™) deutlich unter dem gesetzlich vorgegebenen AGW-Wert von 50 ppm.

Es traten bei beiden Systemen jeweils Maxima gegen Ende der Mischphase auf. Dies ist damit zu erklären, dass hier, wie bereits erwähnt, durch die Bewegungen des Anwenders die meisten Luftverwirbelungen entstanden sind. Es kann weiters davon ausgegangen werden, dass der Dichtring des Mischstabes die größte Schwachstelle bezüglich möglichen Monomeraustritts war und während dieser Phase den entscheidenden Faktor darstellte.

Anfänglich verhielten sich Optipac™ und Palacos® R+G pro annähernd gleich. Beide zeigten eine Belastungsspitze gegen Ende der Mischphase (20,59 ppm bei Optipac™

und 16,89 ppm bei Palacos® R+G pro). Dann kam es jedoch während des Sammelns unter Vakuum zu zwei weiteren Spitzen bei Optipac™ (26,18 und 25,87 ppm). Dies kann so erklärt werden, dass beim Hochschnellen des Kartuschenbodens Monomergas an der Dichtung des Deckels nach oben hinaus gedrückt wird, genau in Richtung Anwender und der Messspitze des PID. Somit können diese Ergebnisse die Behauptungen anderer Studien nicht bestätigen, in welchen das Sammeln unter Vakuum zu einer Emissionsreduktion gegenüber dem manuellen Sammeln geführt hat.⁶⁹

Bei Optipac™ trat zusätzlich ein weiterer kleiner Peak gegen Ende der Vorbereitungsphase zum Austreiben auf (9,83 ppm) auf, welcher bei Palacos® R+G pro nicht vorhanden war. Dies kann durch eine eventuell unbewusste Bewegung des Anwenders bei der Benutzung der Zementpistole erklärt werden und ist letztlich nicht systemabhängig.

Die einzelnen Spitzenwerte der Systeme waren 40,77 ppm bei Palacos® R+G pro, gemessen am Ende der Mischphase und 58,83 ppm bei Optipac™ zu Beginn der Vorbereitungsphase, womit theoretisch der AGW von 50 ppm für eine Sekunde überschritten wurde. Bei diesem Versuchsdurchlauf versagte bei Optipac™ das Sammeln unter Vakuum und der Zement musste manuell mittels Zementpistole gesammelt werden. Dies war prinzipiell kein Problem, jedoch geht aus der Literatur hervor, dass durch das manuelle „Retten“ des Zementgemischs die Porosität erhöht werden kann.⁷⁰

Weiters können die dadurch notwendigen und vermehrten Bewegungen des Anwenders in dieser Phase für die erhöhten Messwerte verantwortlich sein.

5.2 Versuchsaufbau und Messungen im Operationssaal

Wie bereits in einem Vorversuch unter der Abzugshaube bewiesen, wurde unter den Lüftungsbedingungen im Operationssaal eine deutlich reduzierte MMA-Konzentration erwartet. Anfänglich war die Arbeitsfläche mittig im Raum und direkt unter dem zentralen Luftauslass positioniert. Bei einer Vormessung wurde hier beim Anmischen überhaupt keine MMA-Konzentration gemessen. Diese Situation war jedoch, wie rasch auffiel, nicht realistisch. Dies war jener Platz, an welchem normalerweise der Operationstisch und nicht der Gerätetisch, auf welchem der eigentliche Anmischvorgang stattfindet, stand.

Da es unser Ziel war, einen möglichst realitätsnahen Versuchsaufbau zu gestalten, wurde der Tisch fortan nicht zentral in der Raummitte, sondern ca. 2 m von der Mitte versetzt aufgebaut. Das ist jene Position, an welcher auch bei einer Operation der Zement angemischt wird. Somit stand der Tisch nicht unmittelbar im laminaren Luftstrom, sondern leicht außerhalb davon.

Dennoch waren die Messergebnisse deutlich niedriger als zuvor im Versuchslabor. Der höchste durchschnittliche Messwert erreichte gerade einmal 1,86 ppm, was etwa einem Zehntel der Belastung im Labor entsprach. Er lag wie erwartet am Ende der Mischphase, was sich gut mit den Versuchsergebnissen aus dem Labor deckte.

Somit kann gesagt werden, dass alleinig die richtige Belüftung für eine Monomerreduktion um den Faktor Zehn sorgt.

5.3 Wahl der Messgeräte

In vergangenen Studien wurde oft ein Gaschromatograph zur Konzentrationsmessung eingesetzt.^{4,71} Obwohl diese Technik, was ihre Messgenauigkeit angeht, immer noch als Goldstandard gilt,⁷² ist sie teuer und aufwendig in der Handhabung. Deshalb fiel die Entscheidung, vorerst ein elektrochemisches Messgerät zu verwenden.

Die ersten Versuchsdurchläufe dieser Studie wurden mit dem *Dräger Polytron 7000*[®] durchgeführt. Es war jedoch bald ersichtlich, dass dieses Messgerät für diese Anforderungen ungeeignet war. Drei wesentliche Eigenschaften

machten es letztlich für die, in dieser Arbeit durchgeführten, Versuchsreihen unbrauchbar:

- die Trägheit des verwendeten Systems. Das Gerät hatte die Eigenschaft, sehr langsam und zeitverzögert auf Konzentrationsschwankungen zu reagieren. Da sich die MMA-Belastungen bei unserem Versuchsaufbau allerdings rasant veränderten, war es dem Messgerät unmöglich, kurzzeitige Belastungsspitzen aufzuzeigen.
- die fehlende Möglichkeit der Datenaufzeichnung. Es handelte sich beim Dräger Polytron 7000® um ein stationäres Messgerät, welches selbständig keine Daten aufzeichnen konnte. Dazu hätten eine Datenverbindung und ein Computer inklusive Aufzeichnungssoftware angeschafft werden müssen, was den finanziellen Rahmen unserer Studie gesprengt hätte.

Aus diesem Grund fiel vorerst der Entschluss, die angezeigten Messwerte alle zehn Sekunden manuell abzulesen und zu notieren. Hier drängte sich aber die Möglichkeit von nicht mehr nachvollziehbaren Übertragungsfehlern auf. Da weiters ein Zeitintervall von zehn Sekunden für unsere Ansprüche zu lange und daher zu ungenau war, lehnten wir dieses Gerät für die weiteren Versuchsdurchläufe ab.

- die lange Zeitspanne, bis das Gerät nach einem Versuchsdurchgang wieder einsatzbereit war. Traten bei einem Versuch höhere MMA-Konzentrationen auf, dauerte es manchmal bis zu einer viertel Stunde, bis das Gerät wieder den ursprünglichen Ausgangswert anzeigte. Das verzögerte den Versuchsablauf unnötig. Als Notlösung und um die Wartezeiten zwischen den Durchläufen zu verkürzen, notierten wir uns die noch erhöhten Ausgangswerte vor Beginn des nächsten Versuchs und zogen diese nachträglich von den aufgezeichneten Messwerten ab. Diese Lösung erschien uns jedoch letztlich als zu ungenau und somit für unsere Versuche ebenfalls ungeeignet.

Sämtliche weiteren Versuche wurden mit dem PID *MiniRAE 3000™* aufgezeichnet. Dadurch war es für uns erst möglich, die Emissionsbelastung sekundlich und in Echtzeit aufzuzeichnen. Es bot die Möglichkeit, die Messwerte auf dem Gerät zu speichern und

nachträglich per Computer auszulesen. Des Weiteren war es durch seinen Akkubetrieb deutlich handlicher, was den Aufbau wesentlich erleichterte.

Prinzipiell sind PID sehr gut zur Aufzeichnung von MMA-Konzentrationen in der Luft geeignet und auch in vorangegangenen Studien erfolgreich eingesetzt worden.^{6,72} Allerdings existieren Arbeiten, welche bestätigen, dass eine PID den aktuellen Konzentrationswert in direktem Vergleich zu einem Gaschromatographen unterschätzt (um 44,51 bis 88,16 %).⁷² Dennoch würden unsere Messergebnisse selbst nach Hinzuziehen dieser Korrekturfaktoren dennoch Großteils unter der vorgegebenen AGW liegen. Ein weiterer Grund für die getroffene Wahl des Messgerätes war die bessere Vergleichbarkeit der Werte mit bestehender Literatur, in welcher das gleiche Gerät zum Einsatz kam.

5.4 Messungen in Relation zum AGW

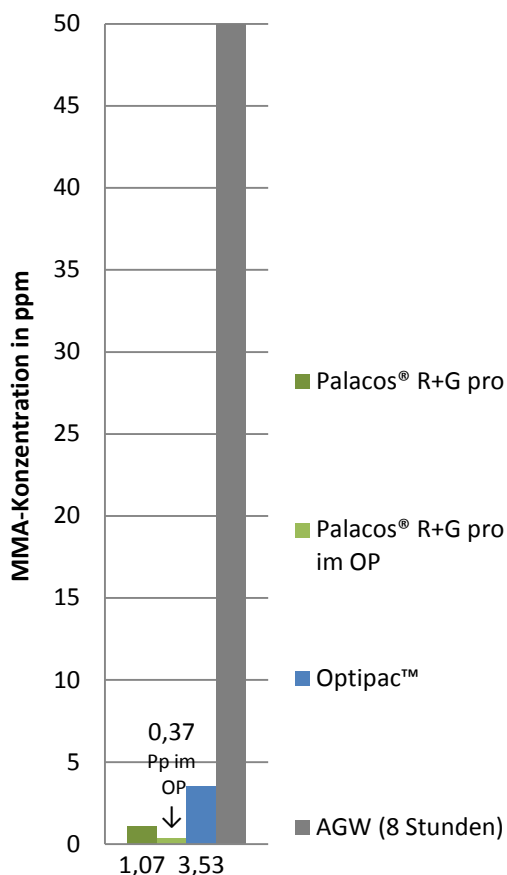


Abbildung 19: MMA-Konzentrationen in ppm über 2' 30" im Vergleich zum AGW

Beide in dieser Arbeit getesteten Mischapparaturen konnten bezüglich ihrer MMA-Dichtheit überzeugen. Sämtliche durchschnittlichen Messwerte lagen selbst kurzfristig deutlich unter den gesetzlich geforderten Höchstwerten. Um das Verhältnis zu verdeutlichen, um welches der AGW in den Versuchen unterschritten wurde, wurden die Werte in nebenstehender Abbildung 19 in direkte Relation gesetzt.

Man muss stets bedenken, dass der AGW als Mittelwert über eine Dauer von acht Stunden toleriert wird, das Operationspersonal jedoch bei den Zementmischvorgängen täglich maximal wenige Minuten in Summe der Belastung ausgesetzt ist.⁹

5.5 Vergleich mit bestehender Literatur

Prinzipiell decken sich die Ergebnisse dieser Arbeit mit jenen vorangegangener Publikationen.^{5,6} Diese beschreiben ebenfalls, dass die Monomerbelastung für den Anwender stets dann am größten ist, wenn auch die meisten Bewegungen gemacht werden. Dies ist in der Regel während des Anmischens und der Vorbereitung zum Austreiben. Weiters kamen auch diese Arbeiten zu dem Ergebnis, dass sich die Messwerte leicht durch Luftbewegungen jeglicher Art beeinflussen ließen. Somit kann die Höhe der Belastung individuell von Anwender zu Anwender variieren. Allerdings wurden bei den Versuchsreihen mit und Palacos® R+G pro während des Manipulierens mit dem Mischzylinder keine erhöhten Werte gemessen. Alleinig bei Optipac™ kam es während des Sammelns unter Vakuum zu einer Erhöhung der Werte. Es dürfte damit auch bestätigt sein, dass der Anwender selbst eine Einflussgröße darstellt.

In bestehender Literatur^{5,6} wird auch das Problem des Dichtungsringes zwischen Deckel und Mischstab erwähnt. Es kann aus den Ergebnissen dieser Arbeit nur zugestimmt werden, dass hier bei beiden Systemen eine Schwachstelle besteht, welche die Hersteller überarbeiten sollten.

5.6 Verbesserungsmöglichkeiten

Interessanterweise wurden die Belastungsspitzen sowohl im Labor als auch in-vivo nicht während des Befüllens des Systems, sondern beim Mischvorgang selbst gemessen. Das führt zu dem Schluss, dass der Dichtring des Mischstabes eine relativ große Schwachstelle in Bezug auf die MMA-Dichtheit der getesteten Systeme darstellt. Deshalb sollte an dieser Stelle nachgebessert werden. Hier sind einige Ideen und Verbesserungsvorschläge:

- Einsatz eines speziellen Dichtmittels, welches die Wirkung der Gummidichtung unterstützt und das MMA am Anhaften hindert, nicht von MMA löslich ist und somit keine Einwirkung auf den angemischten Knochenzement hat.

- Die Oberfläche des Mischstabes bewusst glatt gestalten. Je weniger Rauheit eine Oberfläche besitzt, desto schwieriger kann eine Substanz an ihr anhaften. Eventuell könnte der Mischstab mit einer Lotuseffekt-Beschichtung versehen werden. Diese müsste bloß 30 Stempelhübe überdauern.
- Der Einbau eines zusätzlichen Dichtringes in den Deckel, welcher den Mischstab besser abdichtet. Hier könnte man eventuell im Motorenbau fündig werden, wo sich mehrere, hintereinander angeordnete Kolbenringe mit unterschiedlichen Funktionen (Kompressionsring, Ölabbstreifring) bewährt haben. Nach ähnlichem Prinzip kann z.B. auch ein spezieller Monomer-Abstreifring funktionieren.
- Überziehen des außenliegenden Teils des Mischstabes mit einem Gummi-Faltenbalg oder einem Plastikschlauch, damit die mit Monomer benetzte Oberfläche keinen direkten Kontakt mit der Umgebungsluft hat.

Weiters wäre es wichtig, in die Bedienungsanleitung einen Hinweis inklusive Skizze zu integrieren, welcher den Anwender darauf hinweist, die Lüftungsgegebenheiten zu beachten und sich dementsprechend richtig zu positionieren.

Bei Optipac™ ist zu Beginn der Vorbereitungsphase ein Transport- bzw. Schutzdeckel gegen den eigentlichen Deckel mit Mischstab auszutauschen. Dabei ist das System kurzfristig vollständig geöffnet und der vorgefüllte Zement kann austreten. Heraeus Medical hat dieses Problem konsequenter gelöst, da hier eine Membrane im Deckel integriert ist, welche es vor dem Gebrauch mittels einer Kunststoffkappe zu verschließen gilt. Hier sollte Biomet™ unbedingt nachbessern.

Eine weitere Möglichkeit zur Reduktion von Monomerdämpfen in der Raumluft bietet eine Verkürzung der Einschaltdauer der Vakuumpumpe: Bei beiden Systemen ist die Pumpe den gesamten Mischvorgang über aktiv. Eventuell ließe sich eine Technik realisieren, bei welcher die Pumpe nur für die unmittelbare Zeitspanne des Vakuumaufbaus benötigt wird, das System danach das Vakuum selbstständig hält und die Pumpe abgeschaltet werden kann.

Für MMA-sensible Personen und um die Entstehung von Kontaktdermatitiden im Vorhinein zu verhindern, sind zusätzlich spezielle Schutzhandschuhe zu empfehlen: Leider

bieten die, im Krankenhaus gebräuchlichen, Chirurgenhandschuhe aus Latex eine Schutzzeit von lediglich einer Minute, danach sind sie von MMA durchwandert. Während des Zementierungsprozesses sollte deshalb zusätzlich ein Paar Polyethylen-Handschuhe übergezogen werden. Diese verlängern die Schutzwirkung auf circa fünf Minuten, was für die Dauer eines Zementierungsvorgangs ausreichend ist. Dieses Vorgehen entspricht jedoch noch nicht der momentan gängigen Praxis.

Am Rande möchte ich ein Mischsystem vorstellen, welches die Problematik der beweglichen Teile und damit eine Schwachstelle der beiden getesteten Systeme kreativ umgangen hat:



Abbildung 20: Tecres® Cemex System

Ein italienischer Hersteller (Tecres® Medical S.p.a., Sommacampagna, I) bietet als einziger ein Mischsystem an, welches quasi zur Gänze ohne bewegliche Teile auskommt, da hier die Zementkomponenten alleinig mittels heftigem Schütteln und Schlagen vermischt werden (Abb. 20). In diesem System wird allerdings im Gegensatz zu den in dieser Arbeit getesteten Systemen niedrigviskoser Zement verarbeitet. Bei hochviskosem Zement würde dieses Mischprinzip kläglich versagen. Nicht nur das Aussehen, das an eine große Pfeffermühle erinnert, sondern auch die Anwendung (zwei-minütiges Schlagen des Systems gegen die Handfläche) ist ein unterhaltsames Kuriosum. Interessant ist ebenfalls, dass das Mischsystem nicht unter Vakuum mischt. Dies ist dadurch möglich, da hier ein niedrigviskoser Zement verwendet wird, welcher sich besser anmischen lässt und weniger zu Porenbildung neigt. Leider ist dieser Zement nur unzureichend für die Verankerung von Hüft- und Knieendoprothesen geeignet. Dieses System läuft daher außer Konkurrenz.

6 Schlussfolgerung

Geschlossene, vorgefüllte Mischsysteme stellen derzeit die modernste Entwicklungsstufe auf dem Gebiet der Knochenzement-Zubereitung dar. Die gemessenen Werte beider Systeme liegen zu jeder Phase deutlich unter den gesetzlichen Grenzwerten (AGW). Obwohl sich hier Monomerflüssigkeit und Polymerpulver in einem geschlossenen Kreislauf befinden schaffen sie es nicht, dem Anwender absolute Emissionsfreiheit zu garantieren. Aus diesem Grund muss Allergikern, Schwangeren und ähnlich sensiblen Personen weiterhin geraten werden, das Umfeld jeglichen Anmischvorgangs von PMMA-Knochenzement zu meiden.

Es konnte in direktem Vergleich mit teilgeschlossenen Vakuum-Mischsystemen eine Halbierung der totalen MMA-Emission in die Umgebungsluft erreicht werden. Diese Verbesserung wurde alleinig durch den Wegfall des manuellen Befüllens erreicht. Dies stellt dennoch einen Vorteil dar, da sowohl der direkte Kontakt als auch die bei der Verarbeitung entstehenden Dämpfe bestmöglich gemieden und auf ein Minimum reduziert werden sollten.⁷³

Bei geschlossenen und vorgefüllten Systemen stellt jedoch die Reduktion der MMA-Konzentration nicht den primären Vorteil dar. Dieser liegt viel mehr in der einfacheren und schnelleren Handhabung und der besseren Reproduzierbarkeit.

Die Versuche haben ergeben, dass die Belüftungssituation und die Bewegungen des Anwenders für die Monomerbelastung weitaus entscheidender sind als das verwendete System an sich. Aus diesem Grund kann abschließend gesagt werden, dass ein Hinweis des Herstellers auf diese simple Tatsache ein äußerst effektiver sowie kostengünstiger Weg wäre, den Anwender vor MMA-Dämpfen zu schützen.

7 Publikation

Teile dieser Arbeit sind am 02. November 2012 bei der Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Biomaterialien in Hamburg als Postervortrag präsentiert worden.⁷⁴

8 Literaturverzeichnis

- ¹ Breusch S, Kühn KD. Knochenzement auf Basis von Polymethylmethacrylat. Orthopädie 2003; 32: 41-50.
- ² Kühn KD, Ege W, Gopp U. Acrylic bone cements: composition and properties. Orthop Clin N Am 2005; 36: 17-28.
- ³ <http://de.wikipedia.org/wiki/Knochenzement>, Stand: Oktober 2012
- ⁴ Bettencourt A, Calado A, Amaral J, Vale FM, Rico JM, Monteiro et al. The influence of vacuum mixing on methylmethacrylate liberation from acrylic cement powder. Int J Pharm 2001; 219(1-2): 89-93.
- ⁵ Schlegel U, Sturm M, Ewerbeck V, Breusch S. Efficacy of vacuum bone cement mixing systems in reducing methylmethacrylate fume exposure. Comparison of 7 different mixing devices and handmixing. Acta Orthop 2004; 75(5): 559-66.
- ⁶ Schlegel U, Sturm M, Eysel P, Breusch S. Pre-packed vacuum bone cement mixing systems. A further step in reducing methylmethacrylate exposure in surgery. Ann Occup Hyg 2010; 54(8): 955-61.
- ⁷ Ungers LJ, Vendrely TG, Barnes CL. Control of methylmethacrylate during the preparation of orthopedic bone cements. J Occup Environ Hyg 2007; 4(4): 272-80.
- ⁸ <http://www.dhs.ca.gov/ohb/HESIS/mma.htm>, Stand: Februar 2007
- ⁹ Buchhorn GH, Streicher RM, Willert HG. Exposition des chirurgischen/orthopädischen OP-Personals durch Monomer-Dämpfe bei der Anwendung von Knochenzementen – Literaturstudie und Erfahrungsbericht. Biomedizinische Technik 1992; 37(12): 293-302.
- ¹⁰ Thomas P, Schuh A, Ring J, Thomsen M. Orthopädisch-chirurgische Implantate und Allergien. Der Orthopäde 2008; 37: 75–88.
- ¹¹ Deb S. Orthopedic bone cements. Woodhead Publishing Limited, Cambridge, England 2008: 129.
- ¹² Debrunner HU, Wettstein A, Hofer P. The polymerization of self-curing acrylic cements and problems due to the cement anchorage of joint prostheses. In: Hohmann D et al. Advances in Artificial Hip and Knee Joint Technology. Berlin, Heidelberg 1976: 294-324.

- ¹³ Belkoff SM, Molloy S. Temperature measurement during polymerization of polymethylmethacrylate cement used for vertebroplasty. *Spine* 2003; 28(14): 1555-9.
- ¹⁴ Biel G, Harms J, Hanser U. Experimental studies on heat development in bone during polymerization of bone cement. Intraoperative Measurement of Temperature in Normal Blood Circulation and in Bloodlessness. *Arch Orthop Unfallchir* 1974; 78(1): 62-9.
- ¹⁵ Labitzke P, Paulus H. Intraoperative measuring of temperature in the surgery of hip during the polymerization of the bone cement Palacos. *Arch Orthop Unfallchir* 1974; 79(4): 341-6.
- ¹⁶ Reckling FW, Dillon WL. The bone-cement interface temperature during total joint replacement. *J Bone Joint Surg* 1977; 59A: 80-2.
- ¹⁷ Toksvik-Larsen S, Franzen H, Ryd L. Cement interface temperature a hip arthroplasty. *Acta Orthop Scand* 1991; 62: 102-5.
- ¹⁸ Kühn KD. Bone cements. Up-to-date comparison of physical and chemical properties of commercial materials. Heidelberg, Springer Verlag 2000: 7-20.
- ¹⁹ Wixson RL, Lautenschlager EP, Novak MA. Vacuum Mixing of Acrylic Bone Cement. *The Journal of Arthroplasty* 1987; 2(2): 141-9.
- ²⁰ Charnley J. Anchorage of the femoral head prosthesis to the shaft of the femur. *J Bone Joint Surg* 1960; 66A: 1265.
- ²¹ Kühn KD. Einführung in die Geschichte des Knochenzements. Vortrag 2010; 24. November, Wehrheim, D.
- ²² Malchau H, Herberts P. Prognosis of total hip replacement in Sweden: Revision and re-revision rate in THR. 65th Annual Meeting of the American Academy of Orthopedic Surgeons 1998; New Orleans, USA.
- ²³ Malchau H, Herberts P, Söderman P, Odén A. Prognosis of total hip replacement: Update and validation of results from the Swedish National Hip Arthroplasty Registry. 67th Annual Meeting of the American Academy of Orthopedic Surgeons 2000; March 15.-19th, Orlando, USA.

- ²⁴ Herberts P, Malchau H. How outcome studies have changed total hip arthroplasty practices in Sweden. *Clin Orthop* 1997; 344: 44-60.
- ²⁵ Darre E, Gottlieb J, Nielsen PM, Jensen JS. A method to determine methylmethacrylate in the air. *Acta Orthop Scand* 1988; 59: 270-1.
- ²⁶ Gilbert JL, Hasenwinkel JM, Wixon RL, Lautenschlager EP. A theoretical and experimental analysis of polymerization shrinkage of bone cement: A potential major source of porosity. *J Biomed Mater Res* 2000; 52: 210.
- ²⁷ Rimnac CM, Wright TM, McGill DL. The effect of centrifugation on the fracture properties of acrylic bone cements. *J Bone Joint Surg Am* 1986; 68: 281-7.
- ²⁸ Burke DW, Gates EI, Harris WH. Centrifugation as a method of improving tensile and fatigue properties of acrylic bone cement. *J Bone Joint Surg* 1984; 66A: 1265.
- ²⁹ Report from SP Technical Research Institute of Sweden (August 13th, 2007). Airborne methyl methacrylate monomer during the use of different bone cement mixing systems.
- ³⁰ Lindgren L, Drar H, Möller J. Strength of polymethylmethacrylate increased by vacuum mixing. *Acta Orthop Scand* 1984; 55: 536-41.
- ³¹ Lindgren L, Bodelind B, Möller J. Bone cement improved by vacuum mixing and chilling. *Acta Orthop Scand* 1987; 57: 27-32.
- ³² Müller-Wille P, Wang JS, Lindgren L. Integrated system for preparation of bone cement and effects on cement quality and environment. *J Biomed Mater Res* 1997; 38: 135-42.
- ³³ Wang JS, Franzen H, Jonsson E, Lindgren L. Porosity of bone Cement reduced by mixing and collecting under vacuum. *Acta Orthop Scand* 1993; 64: 143-6.
- ³⁴ Wang JS, Toksvig-Larsen S, Müller-Wille P, Franzen H. Is there any difference between vacuum mixing systems in reducing bone cement porosity? *J Biomed Mater Res* 1996; 33: 115-9.
- ³⁵ Wang J. The benefit of vacuum mixing. In: Breusch S, Malchau H. *The well-cemented total hip arthroplasty. Theory and practice.* Berlin, New York: Springer 2005; 107-12.

- ³⁶ Breusch SJ, Berghof R, Schneider U, Weiß G, Simanek HG, Lukoschek M, Ewerbeck V. Der Stand der Zementiertechnik bei Hüfttotalendoprothesen in Deutschland. *Z Orthop* 1999; 137: 227-44.
- ³⁷ Wixon RL. Do we need vacuum mix or centrifuge cement? *Clinical Orthopedics and Related Research* 1992; 285: 84-90.
- ³⁸ Nedungayl SK, Mehendele S, Gheduzzi S. Femoral cementing techniques: current trends in the UK. *Ann R Coll Surg Engl* 2006; 88: 127-30.
- ³⁹ Crout DMG, Corkill JA, James ML, Ling RSM. Methylmethacrylate metabolism in man. 1979; *Clin Orthop* 141: 90-5.
- ⁴⁰ Ege W. Knochenzement; In: Planck H (Herausgeber). *Kunststoffe und Elastomere in Medizin*; Kohlhammer, Stuttgart 1993: 112-21.
- ⁴¹ Wenzl H, Garbe A, Nowak H. Experimentelle Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Methylmethacrylat; In: Erlacher PH, Zemmann L, Spitzky KH (Herausgeber) 1973: 1-16.
- ⁴² National Institute for Occupational Health (NIOSH). *Occupational Health Guidelines for Methylmethacrylate*, September 1978.
- ⁴³ MMA Datenblatt der GisChem (Gefahrstoffinformationssystem der Berufsgenossenschaft Rohstoffe und chemische Industrie) vom 20.07.2012.
- ⁴⁴ Thomas P, Schuh A, Summer B, Mazoochian F, Thomsen M. Knochenzementallergie. *Orthopädie* 2006; 35(9): 956-60.
- ⁴⁵ Fries IB, Fisher AA, Salvati EA. Contact dermatitis in surgeons from methylmethacrylate bone cement. *J Bone Joint Surg Am* 1975; 57(4): 547-9.
- ⁴⁶ Pegum JS, Medhurst FA. Contact dermatitis from penetration of rubber gloves by acrylic monomer. *Br Med J* 1971; 2(5754): 141-3.
- ⁴⁷ Kassis V, Vedel P, Darre E. Contact dermatitis to methyl methacrylate. *Contact Dermatitis* 1984: 26-8.
- ⁴⁸ Pickering CA, Bainbridge D, Birtwistle IH, Griffith DL. Occupational asthma due to methyl methacrylate in an orthopedic theatre sister. *Br Med J* 1986; 292: 1362-3.

- ⁴⁹ Villar RN, Johnston FG, Scott PM. Occupational asthma due to methyl methacrylate bone cement. *Br Med J* 1986; 292: 1597.
- ⁵⁰ Aalto-Korte K, Alanko K, Kuuliala O, Jolanki R. Methacrylate and acrylate allergy in dental personnel. *Contact Dermatitis* 2007; 57: 324-30.
- ⁵¹ Alanko K, Susitaival P, Jolanki R, Kanerva L. Occupational skin disease among dental nurses. *Contact Dermatitis* 2004; 50: 7782.
- ⁵² Andreasson H, Boman A, Johnsson S, Karlsson S, Barregård L. On permeability of methyl-methacrylate, 2-hydroxyethyl-methacrylate and triethyleneglycol-dimethacrylate through protective gloves in dentistry. *Eur J Oral Sci* 2003; 111: 529-35.
- ⁵³ Lönnroth EC, Wellendorf H, Rutyer E. Permeability of different types of medical protective gloves to acrylic monomers. *Eur J Oral Sci* 2003; 111: 440-6.
- ⁵⁴ Tschernitscheka H, Woltera S, Körner M. Allergien auf Zahnersatzmaterialien. *Occup Environ* 1998; 46: 244-8.
- ⁵⁵ Fisher AA. Allergic sensitization of the skin and oral mucosa to acrylic denture materials. *J Am Med Assoc* 1954; 156(3): 238-42.
- ⁵⁶ Bradford EW. Case of allergy to methylmethacrylate. *Br Dent J* 1948; 84(9): 195.
- ⁵⁷ Aydin O, Attila G, Dogan A, Aydin MV, Canacankatan N, Kanik A. The Effects of Methylmethacrylate on Nasal Cavity, Lung, and Antioxidant System (An Experimental Inhalation Study). *Toxicologic Pathology* 2002; 30(3): 350-6.
- ⁵⁸ Berger MR, Schmähl D. Kanzerogenität und Toxikologie von Bestandteilen der Methylmethacrylat-Knochenzemente. In: Willert HG, Buchhorn G. Knochenzement. Bern 1987: 90-3.
- ⁵⁹ Bösch CP, Harms H, Lintner F. Zur Toxizität der Knochenzementbestandteile. In: Willert HG, Buchhorn G. Knochenzement. Bern 1987: 87-9.
- ⁶⁰ Hullinger L. Untersuchungen über die Wirkungen von Kunstharzen (Palacos und Ostramer) in Gewebeskulturen. *Arch orthop Unfall-Chir* 1962; 54: 581-8.

- ⁶¹ Mc Laughlin RE, Reger SI, Barkalov JA, Allen MS, Di Fazio CA. Methylmethacrylate: A Study of teratogenicity and fetal toxicity of the vapor in the mouse. *J Bone Joint Surg* 1978; 60A: 355-8.
- ⁶² Savonius B, Keskinen H, Tuppurainen M, Kanerva L. Occupational respiratory disease caused by acrylates. *Clin. Exp. Allergy* 1993; 23(5): 416-24.
- ⁶³ Tomenson JA, Carpenter AV, Pemberton MA. Critical review of the epidemiology literature on the potential cancer risks of methyl methacrylate. *Int Arch Occup Environ Health* 2005; 78: 603-12.
- ⁶⁴ Scolnick B, Collins J. Systemic reaction to methylmethacrylate in an operating room nurse. *J Occup Med* 1986; 28(3):196-8.
- ⁶⁵ Lozewicz S, Davison AG, Hopkirk A, Burge PS, Boldy DA, Riordan JF. Occupational asthma due to methylmethacrylate and cyanoacrylates. *Thorax* 1985; 40(11): 836-9.
- ⁶⁶ Stellungnahme Nr. 014/2012 des Bundesinstituts für Risikobewertung vom 22.12.2011.
- ⁶⁷ Lindgren U, Gillquist J. Air inclusion in bone cement. Importance of the mixing technique. *Clin Orthop Relat Res* 1989; 247: 148-51.
- ⁶⁸ Wang J, Kjellson F. Bone cement porosity in vacuum mixing systems. In: Walenkamp G, Murray D. *Bone Cements and Cementing Technique*. Berlin, New York: Springer 2001; 81-5.
- ⁶⁹ Wang J, Breusch S. Choice of mixing system. In: Breusch S, Malchau H. *The well-cemented total hip arthroplasty. Theory and practice*. Berlin, New York: Springer 2005; 113-8.
- ⁷⁰ Mau H, Schelling K, Heisel C, Wang JS, Breusch S. Comparison of various vacuum mixing systems and bone cements as regards reliability, porosity and bending strength. *Acta Orthop Scand* 2004; 75(2): 160-72.
- ⁷¹ Darre E, Jørgensen LG, Vedel P, Jensen JS: Breathing zone concentrations of methylmethacrylate monomer during joint replacement operations. *Pharmacol Toxicol* 1992; 71(3 part 1): 198-202.
- ⁷² Schlegel U, Ewerbeck V, Breusch S. Detektion von Monomerdämpfen beim Anmischen vom PMMA-Knochenzement. *Trauma Berufskrankheit* 2009; 11(4): 251-5.

- ⁷³ Leggat PA, Smith DR, Kedjarune U. Surgical applications of methyl methacrylate: a review of toxicity. Arch Environ Occup Health 2009; 64: 207-12.
- ⁷⁴ Barcikowski S, Jockenhövel S, Sternberg K, Stiesch M. Bionanomaterials 2012; 13(1-4): 176.