



Klinik und Poliklinik für Plastische Chirurgie und Handchirurgie
Direktor: Prof. Dr. Hans-Günther Machens
Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München

**In vivo Evaluation von neuartig oberflächenmodifizierten Brustimplantaten im
Minipig-Modell**

Inesa Stanislavovna Sukhova

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der
Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen
Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny
Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. Laszlo Kovacs-Hintz
2. Prof. Dr. Hans-Günther Machens

Die Dissertation wurde am 06.07.2017 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 02.05.2018
angenommen.

Meinen Eltern und Großeltern
gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	Problemstellung vor dem Hintergrund wissenschaftlicher Erkenntnisse ..	1
1.1	Einleitung	1
1.2	Forschungsziel.....	12
2	Material und Methoden	14
2.1	Versuchstiere	14
2.2	Gruppenbildung	15
2.3	Haltung	15
2.4	Implantate	16
2.5	Narkose	19
2.6	Operation zur Implantation.....	20
2.7	Postoperative Medikation.....	23
2.8	Dokumentation des postoperativen Verlaufs	23
2.9	Labor.....	23
2.10	Klinische Evaluation der Kapselfibrose	24
2.11	Operation zur Explantation der Implantat- und Kapselproben	24
2.12	Mikrobiologie.....	26
2.13	Rasterelektronenmikroskopie.....	27
2.14	Histologie	28
2.15	Immunhistochemie.....	29
2.16	Biomechanik	31
2.17	Statistik	31
2.18	Übersicht – Studienablauf	32
3	Ergebnisse.....	34
3.1	Operation und Narkose.....	34
3.2	Labor.....	34
3.3	Makroskopie der Explantate.....	35

3.4	Klinische Evaluation der Kapselfibrose	36
3.5	Mikrobiologie.....	37
3.6	Rasterelektronenmikroskopie.....	42
3.7	Histologie	49
3.7.1	Kapseldicke.....	49
3.7.2	Morphologie	50
3.8	Immunhistochemie.....	53
3.9	Biomechanik	58
4	Diskussion	60
4.1	Bisherige Therapieansätze zur Kapselkontrakturprophylaxe	60
4.1.1	Polyurethan-Beschichtung	60
4.1.2	Texturierung.....	61
4.1.3	Phosphorylcholin.....	67
4.2	Antifibrotische/Antientzündliche Substanzen in der Reduktion der Kapselkontraktur	68
4.2.1	TGF- β -Inhibitoren	68
4.2.2	Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten	70
4.2.3	Pirfenidon.....	72
4.2.4	Halofuginon.....	73
4.2.5	Carboxymethylcellulose + Hyaluronsäure.....	73
4.2.6	Hyaluronidase.....	74
4.2.7	5-Fluorouracil.....	74
4.3	Antibakterielle Substanzen	75
4.4	Alternative Biomaterialien	80
4.4.1	Silsesquioxan-Nanokomposit-Polymer	80
4.4.2	PHEMA	82
4.5	Sicherheit von Silikonimplantaten	90
4.6	Minipig-Modell.....	91

5	Zusammenfassung	100
6	Interessenskonflikt	100
7	Abkürzungen	101
8	Abbildungsverzeichnis	105
9	Tabellenverzeichnis	108
10	Literaturverzeichnis	109
11	Publikationen aus dieser wissenschaftlichen Arbeit	121
12	Danksagung	123

1 Problemstellung vor dem Hintergrund wissenschaftlicher Erkenntnisse

1.1 Einleitung

Nach der Operationsstatistik von 2013, veröffentlicht von der American Society of Plastic Surgeons (ASPS), gehörten Brustrekonstruktionen zu den sechs häufigsten rekonstruktiven Eingriffen in den USA, und nach wie vor stellt insgesamt der Brustwiederaufbau unter Verwendung von Implantaten nach Tumoroperationen die häufigste Rekonstruktionstechnik dar [4] (Abb. 1). Laut einer Umfrage unter den ASPS-Mitgliedern wurden 2013 insgesamt 95589 Brustrekonstruktionen durchgeführt, wovon 76078 Eingriffe, d. h. 79 %, unter Verwendung von Brustimplantaten erfolgten [4] (Abb. 1). Des Weiteren gehörten Brustaugmentationen nach den aktuellen Daten der International Society of Aesthetic Plastic Surgery (ISAPS) für 2013 mit 57691 zu den in Deutschland am häufigsten von Plastischen Chirurgen durchgeführten operativen Eingriffen [47]. Dies deckte sich auch im internationalen Vergleich mit den USA, wo sich Brustaugmentationen mit 290224 Eingriffen auf dem ersten Platz im Ranking der chirurgischen kosmetischen Prozeduren befanden [47] (Abb. 2). Von der Gesamtheit der Brustimplantate wurden 80 % für Brustaugmentationen und 20 % für Brustrekonstruktionen verwendet [4, 85].

Die Geschichte alloplastischer Mammaimplantate begann vor mehr als 100 Jahren. Anfangen 1889 mit Paraffin-Injektionen wurde im Laufe der Zeit eine Vielzahl von Materialien in die Brust implantiert [15] (Abb. 3). Genauso vielzählig wie die Materialien waren auch die Komplikationen. Paraffin führte zu Fisteln, Granulomen, Lungenembolien und Gewebsnekrosen [15].

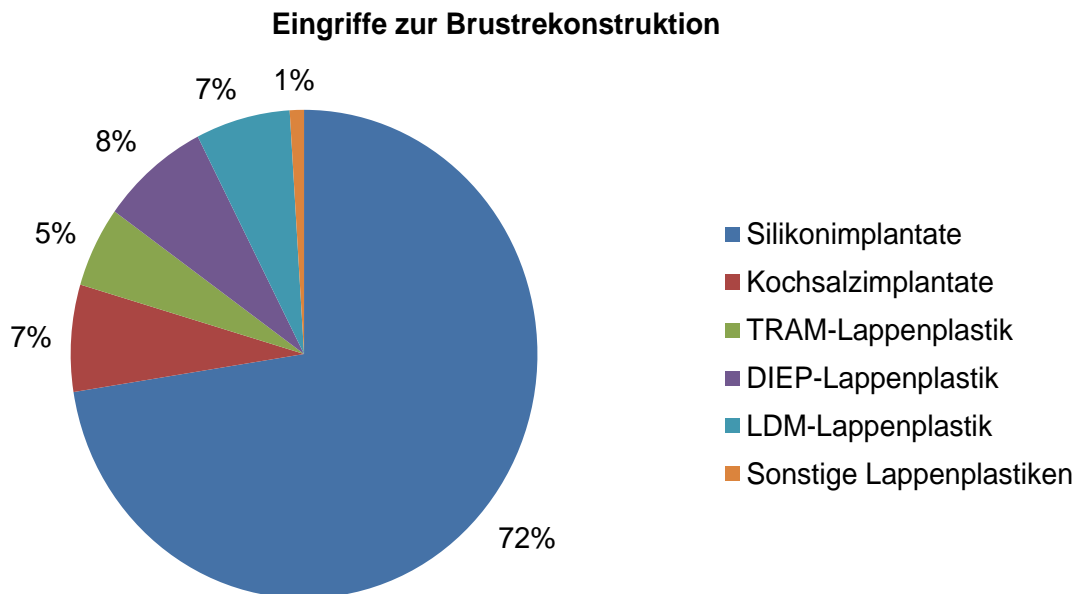


Abb. 1 Verteilung der verwendeten Operationsverfahren zur Brustrekonstruktion im Jahr 2013 in den USA nach den Daten der American Society of Plastic Surgeons (ASPS) [4]. Von insgesamt 95589 Eingriffen zur Brustrekonstruktion wurden in 69312 (72 %) Operationen Silikonimplantate und in 6766 (7 %) Kochsalzimplantate verwendet. Bei den restlichen 19511 (21 %) Eingriffen wurde die Brust mit Eigengewebe (Tiefer-inferiorer-epigastrischer-Perforator-Lappen (DIEP-Lappen), Transverser-Musculus-Rectus-Abdominis-Lappen (TRAM-Lappen), Musculus-Latissimus-dorsi-Lappen (LDM-Lappen), sonstige Lappenplastiken) rekonstruiert.

Die poröse Struktur von Schwammimplantaten förderte stark das Einwachsen von Gewebe, das im Fall einer Narbenkontraktur in Formveränderungen, Brustverhärtungen bis zu einer Konsistenz von Holzplatten sowie in einer Volumenreduktion um 20-50 % resultierte [73]. Die Umhüllung mit einem Polyethylenbeutel sollte dieses verhindern [77]. Jedoch waren diese Beutel mit Flüssigkeitsansammlungen, Infektionen und Fisteln assoziiert [77]. Als dann 1963 Cronin und Gerow das Konzept der Silikongelimplantate entwickelten, begann eine neue Ära in der Geschichte der Brustimplantate.

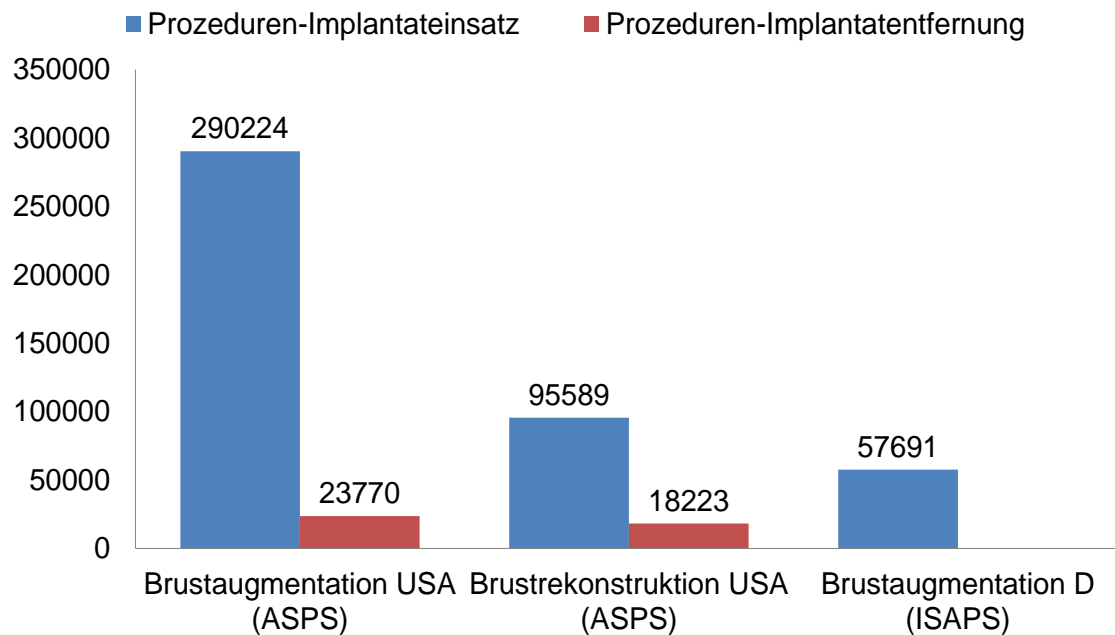


Abb. 2 Daten für 2013 - Anzahl der Brustaugmentationen und Brustrekonstruktionen mit Implantaten und Implantatentfernungen bei Brustaugmentations- und getrennt davon bei Brustrekonstruktionspatienten. Zusammengestellt aus den Daten der American Society of Plastic Surgeons (ASPS) [4] und International Society of Aesthetic Plastic Surgery (ISAPS) [47]. Daten zur Implantatentfernungen und rekonstruktiven Eingriffen in Deutschland waren in den Quellen nicht verfügbar.

Seitdem entstanden fünf Generationen von Silikongelimplantaten [9, 13]. Die erste Generation hatte eine glatte Oberfläche, eine dicke Kapsel [42] und einen Dacron®-Patch (Unifi, Inc., Greensboro, USA) an der Rückseite, welcher das Implantat an der Pektoralisfaszie stabilisieren sollte [101]. Der Dacron®-Patch wurde in der zweiten Generation aufgrund von Bedenken, dass dieser zur Implantatruptur und Kapselkontraktur führen könnte, entfernt [9]. Zudem wurden sowohl die Kapseldicke als auch die Gel-Kohäsivität vermindert, um ein natürlicheres Tastergebnis zu erzielen [42]. Dies hatte ein vermehrtes „Gel-Bleeding“ und eine erhöhte Rupturrate von bis zu 95 % nach 12 Jahren zur Folge [15]. Konsekutiv wurde in der dritten Generation in die Kapsel eine zweite Schicht aus Diphenyl- oder Fluorosilikon

eingeführt, die die Diffusion von Silikonmolekülen aus dem Gel reduzierte [9, 13]. Die Oberfläche blieb weiterhin glatt. Als vierte Generation bezeichnete man die texturierten Implantate [9]. In der fünften Generation wurde die Gel-Kohäsivität durch eine vermehrte Vernetzung der Silikonketten erhöht, was die Implantate formstabil gestaltete [9]. Neben den Silikongelimplantaten wurden mit Kochsalz gefüllte Implantate und Doppellumenimplantate entwickelt. Die letzteren bestanden aus einer inneren Silikonhülle gefüllt mit Silikongel und einer äußeren Hülle gefüllt mit Kochsalz. Dieser Aufbau sollte die Diffusion von Silikon vermindern und konnte zudem als Drug-Delivery-System genutzt werden [103].

Für eine kurze Zeit waren alternative Füllungsmaterialien für Brustimplantate auf dem Markt, wie Sojaöl oder Hydrogel, die sich allerdings wegen der vermehrten Komplikationen nicht bewährt hatten [77]. Die jahrelange Forschung auf dem Gebiet der Brustimplantate blieb nicht ohne Erfolg, was sich statistisch in dem Rückgang der Implantatentfernungen widerspiegelte. Im Verlauf zwischen 2000 und 2013 sank die Zahl der Implantatentfernungen in den USA nach kosmetischen Prozeduren um 42 % und nach rekonstruktiven um 12 %, während die Anzahl der kosmetischen Eingriffe um 37 % und der rekonstruktiven Eingriffe um 21 % anstieg. Trotz der sinkenden Tendenz wurden 2013 immer noch 23770 Eingriffe zur Implantatentfernung nach kosmetischen Brustaugmentationen und 18223 nach rekonstruktiven Eingriffen in den USA durchgeführt [4] (Abb. 2). Trotz der Weiterentwicklung traten auch bei neueren Implantaten nach primärer kosmetischer Brustaugmentation bei einem Kurzzeit-Follow-Up von 19,5 Monaten bei 4,5 % von 2277 Patienten revisionsbedürftige Komplikationen auf [42]. Unter den verwendeten

Problemstellung vor dem Hintergrund wissenschaftlicher Erkenntnisse

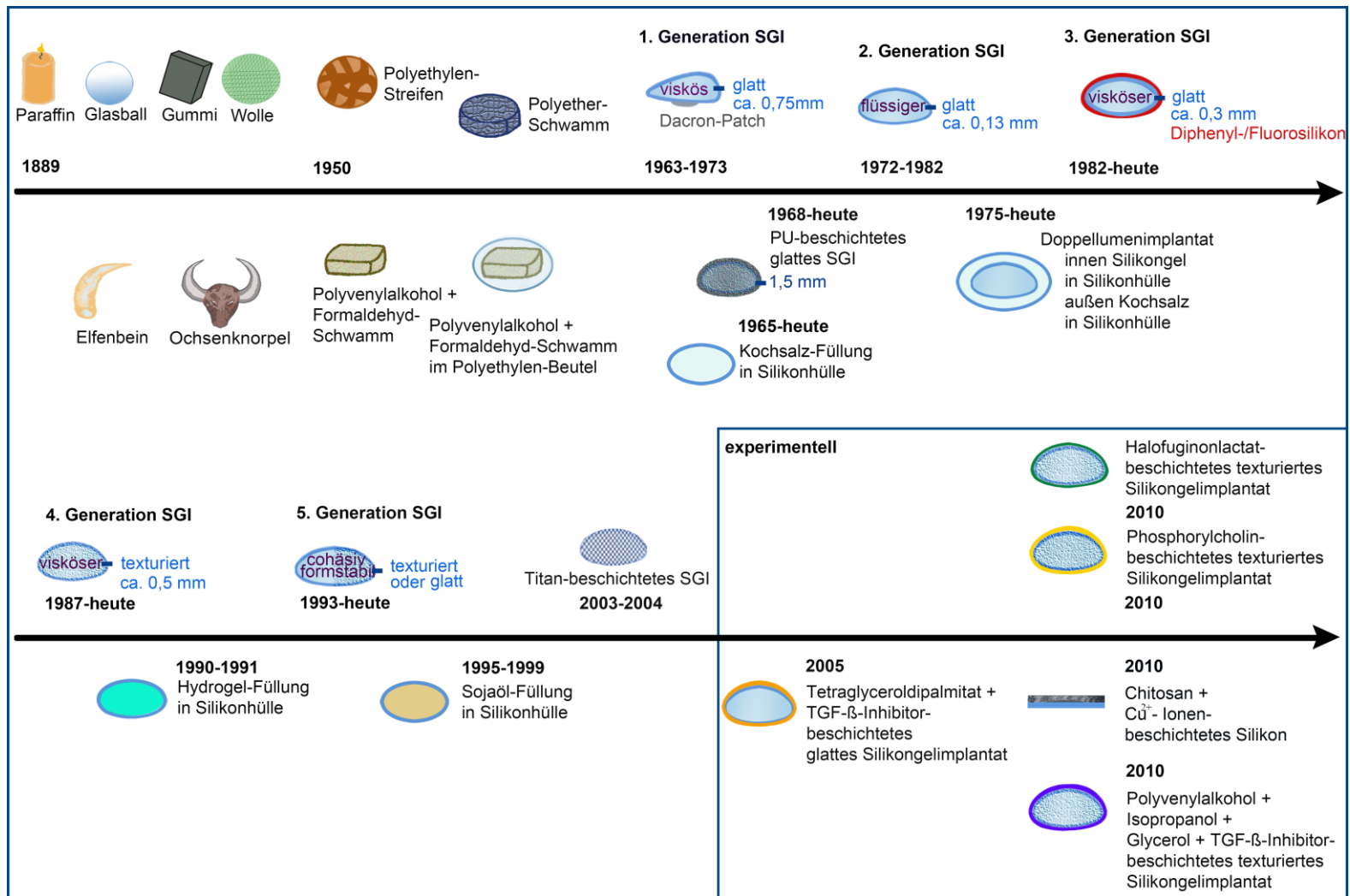


Abb. 3 Geschichte alloplastischer Mammaplantate von 1889-2012. SGI: Silikongelimplantat. PU: Polyurethan [92].

Implantatarten stellten die Silikongelimplantate der 3. und 4. Generation den größten Anteil und Komplikationen wie Asymmetrie/Implantatfehlpotion sowie Kapselbros Baker Grad III/IV die häufigsten Revisionsgründe dar [42] (Abb. 4).

Bei einem längeren Follow-Up von 6 Jahren wurden höhere Reoperations- sowie Kapselkontrakturraten für hochkohäsive Silikongelimplantate angegeben [22, 41, 88] (Tab. 1). Ferner stiegen diese Raten in Abhängigkeit von der Art des Eigriffes und waren bei Rekonstruktions- und Revisionsoperationen höher als bei primären Augmentationen [22, 41, 88] (Tab. 1).

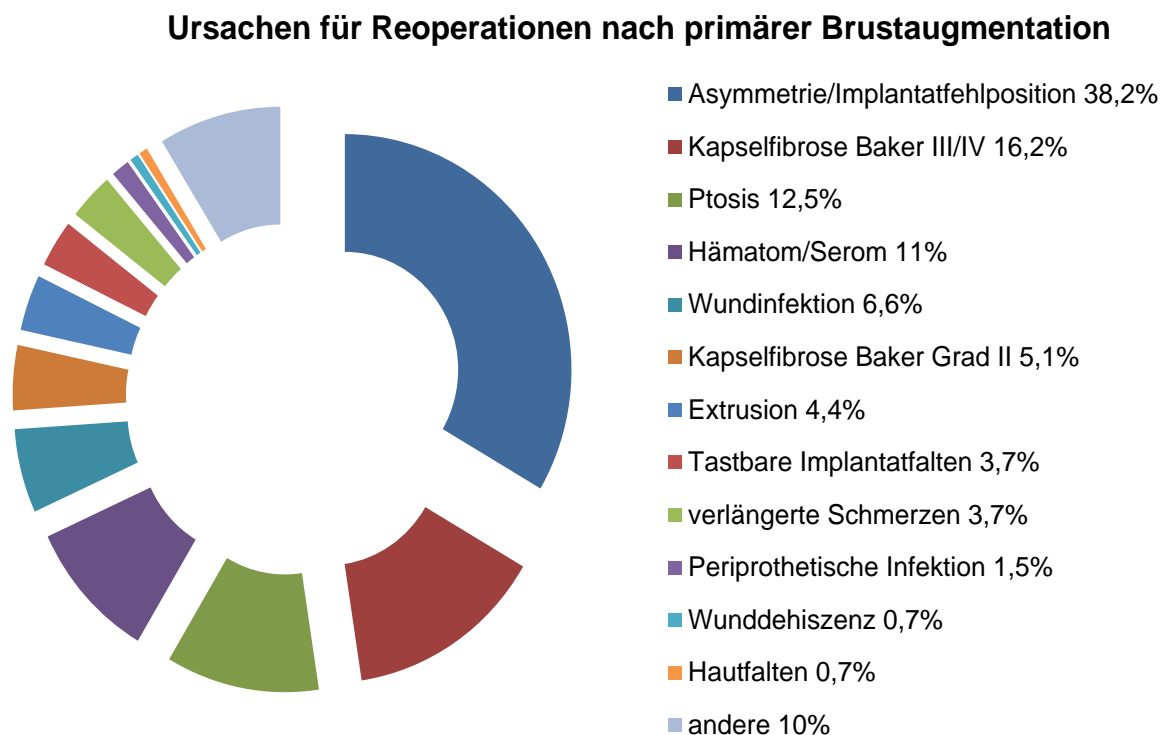


Abb. 4 Prozentuale Darstellung der Ursachen für Reoperationen bei einer Reoperationsrate von 4,5 % nach primärer Brustaugmentation mit Brustimplantaten der 3. und 4. Generation im Erhebungszeitraum von 1999-2003 und einem mittleren Follow-Up von 19,5 Monaten [42].

Studie	Implantat	Komplikation	Primäre Augmentation	Revision Augmentation	Primäre Rekonstruktion	Revision Rekonstruktion
Spear et al. 2007	Inamed® Style 410 (Allergan, Inc. Santa Barbara, USA)	Reoperation	28,0 %	40,3 %	51,9 %	keine Angaben
		Kapselkontraktur Baker III/IV	14,8 %	20,5 %	15,9 %	
		Ruptur	5,5 %	2,3 %	9,3 %	
Cunningham et al. 2009	Mentor® MemoryGel® (Mentor Worldwide, LLC, Santa Barbara, USA)	Reoperation	19,4 %	34,2 %	33,9 %	36,2 %
		Kapselkontraktur Baker III/IV	9,8 %	22,4 %	13,7 %	25,2 %
		Ruptur	1,1 %	11,6 %	3,8 %	5,9 %
Hammond et al. 2012	Mentor® MemoryShape® (Contour Profile® Gel [CPG]) Mentor Worldwide, LLC Santa Barbara, USA)	Reoperation	18,1 %	24,1 %	44,5 %	45,4 %
		Kapselkontraktur Baker III/IV	2,4 %	9,7 %	10,1 %	16,4 %
		Ruptur	2,1 %	2,9 %	1,5 %	0 %
Berry et al. 2012	PIP® Prothesen, (Poly Implant Prothèse, La Seyne-sur-Mer, Frankreich)	Reoperation	9,3 %		keine Angaben	
		Kapselkontraktur Baker III/IV	3,5 %			
		Ruptur	15,9-33,8 %			

Tab. 1 Darstellung der kumulativen 6-Jahres-Häufigkeiten für Reoperationen, Kapselkontraktur Baker III/IV und Ruptur für hochkohäsive Silikongelimplantate der 5. Generation [14, 22, 41, 88].

Die Ursachen für die Entstehung der Kapselkontraktur konnten bis heute nicht abschließend geklärt werden. Die Formation einer Bindegewebskapsel stellte an sich noch keine Komplikation dar und bildete sich im Zuge der Reaktion auf das implantierte Fremdmaterial aus [5, 24, 32, 99]. Komplikationen wie Schmerzen, Spannungsgefühl und Formveränderungen konnten entstehen, wenn sich die Kapsel kontrahierte [24] (Abb. 5).

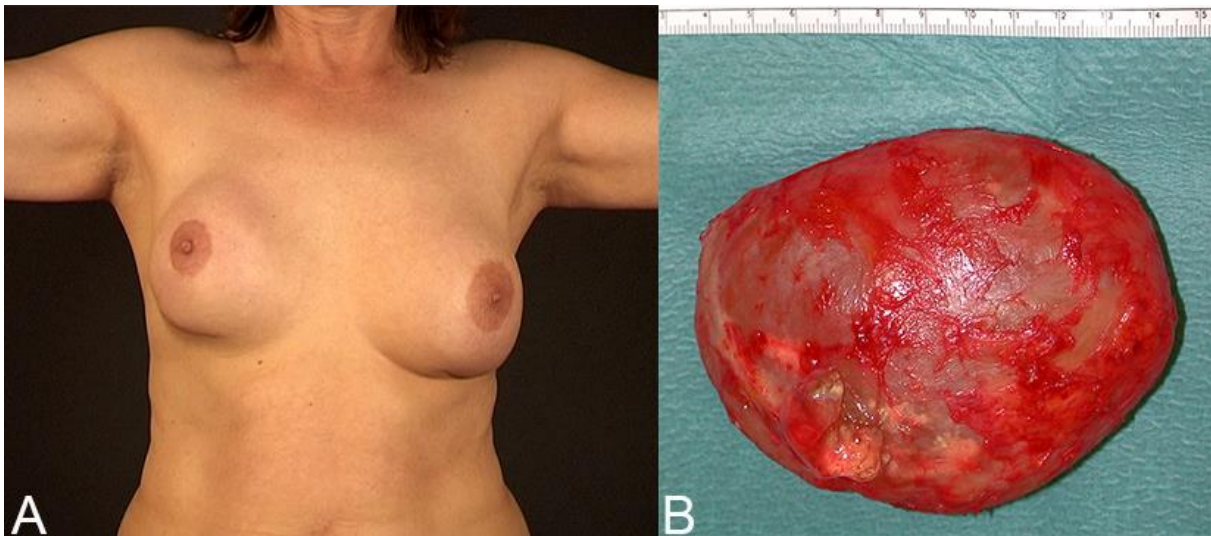


Abb. 5 (A) Kapselkontraktur Baker III rechts. (B) Explantationspräparat rechts.

Als Risikofaktoren für die Kapselkontraktur wurden in der Literatur multiple Faktoren diskutiert (Abb. 6). Die wichtigsten Risikofaktoren stellten dabei die prä- oder postoperative Radiotherapie [5], klinische/subklinische Implantatinfektion [48, 84], Oberflächenbeschaffenheit (texturiert vs. glatt vs. PU) [32], die Implantatverweildauer [48, 99] und die Implantatruptur [5] dar. Des Weiteren wurde eine höhere Inzidenz der Kapselkontraktur bei subglandulärer Implantatposition im Vergleich zu submuskulärer Implantatposition [48] und bei periareolärem vs. inframammären Zugangsweg [105] beschrieben. Beide Phänomene wurden durch den vermehrten Kontakt zwischen Brustdrüsengewebe und Implantat beim Einsetzen und

Positionieren des Implantates erklärt [48, 84, 105]. In diesem Zusammenhang konnten Ransjö et al. zeigen, dass in über 80 % der Proben des normalen Brustdrüsengewebes überwiegend koagulase-negative Staphylokokken und Propionibakterien nachweisbar waren [78]. Durch den vermehrten Kontakt zwischen Implantat und Brustdrüsengewebe konnten diese auf die Implantatoberfläche übertreten und eine subklinische Infektion hervorrufen, die wiederum im Verlauf zur vermehrten Kapselausprägung führte [48, 84, 105]. Als einen weiteren Risikofaktor erachtete man die Entstehung eines Hämatoms im Implantatlager [89]. Bei älteren Brustimplantaten kam es durch das „Gel-Bleeding“ zum Austreten von flüssigem Silikon in die Umgebung. Dieses verstärkte die Fremdkörperreaktion und führte zur stärkeren Kapselbildung [32]. Aus diesem Grund wurden die Kochsalzimplantate früher mit einer geringeren Kapselbildung assoziiert. Durch die Barriere-Schicht der Implantathülle und die vermehrte Gel-Kohäsivität der neueren Implantatgenerationen, konnte das „Gel-Bleeding“ deutlich vermindert werden, sodass dieses Phänomen bei neueren Silikongelimplantaten eher selten beobachtet wurde [32]. Noch seltener wurde eine Assoziation der Kapselbildung mit der Implantatform [53], einer Virusinfektion [24], einer Schwangerschaft nach Implantation [24] oder hypertrophen Narben [86] in der Vorgeschichte beschrieben. Orientierend an den Risikofaktoren wurden viele verschiedene Ansätze zur Verminderung der Kapselbildung erprobt, jedoch ohne das Problem bisher zufriedenstellend zu lösen. Da die Implantatoberfläche den wichtigsten Interaktionsort zwischen Implantat und Gewebe darstellte, spielte diese eine wichtige Rolle für die Biokompatibilität des Implantatmaterials und konnte zudem für die lokale kontrollierte Freisetzung von Medikamenten genutzt werden. Mögliche Arten der

Oberflächenmodifikation stellen zum Beispiel die Polyurethan-Beschichtung, die Oberflächentexturierung sowie unterschiedliche Medikamentenbeschichtungen dar.

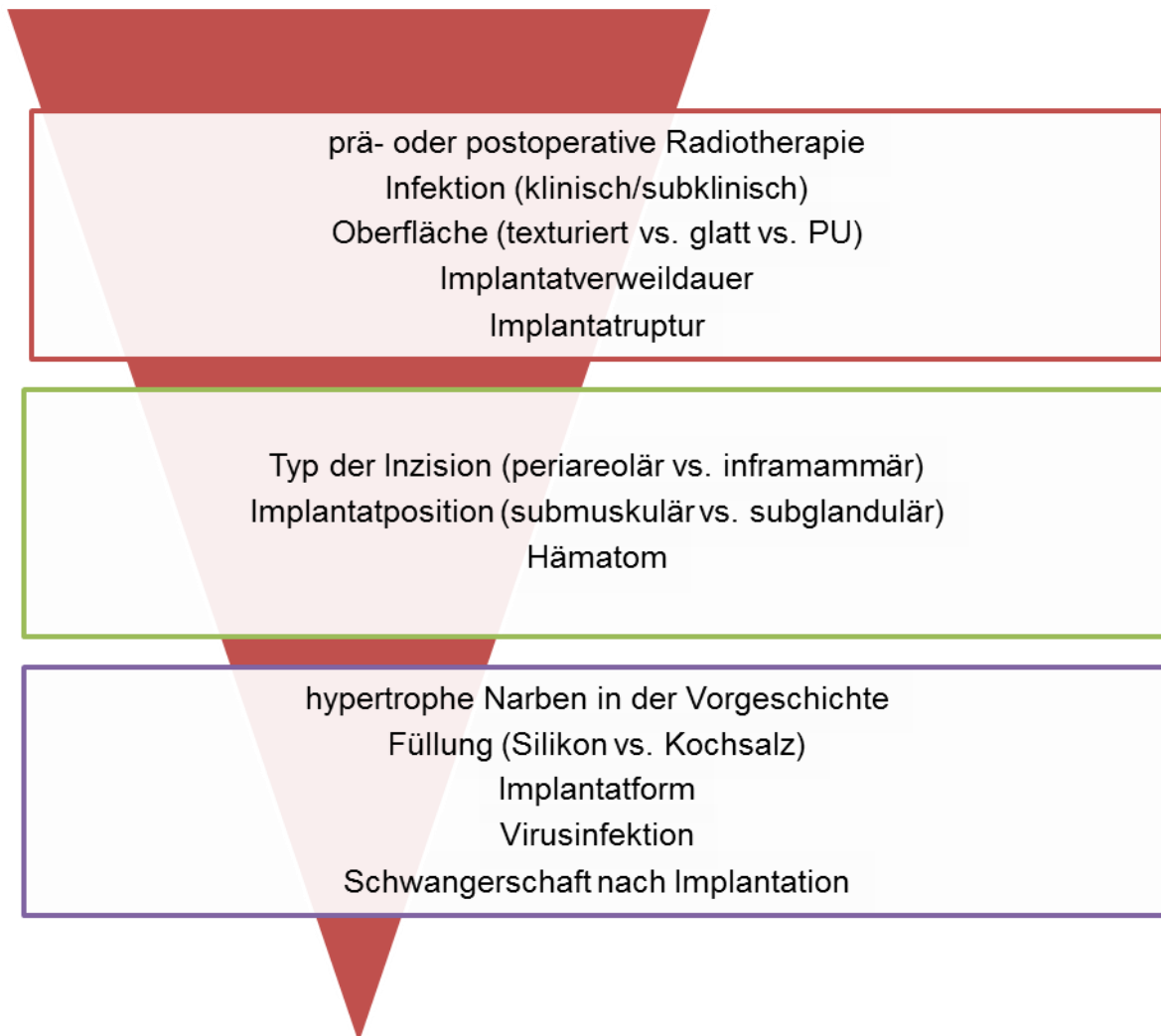


Abb. 6 Risikofaktoren für die Entstehung der Kapselbildung gelistet von oben nach unten nach Relevanz [5, 24, 32, 48, 53, 84, 86, 89, 99, 105].

Außerdem wurden Ansätze zur Erhöhung der Biokompatibilität der Silikonimplantate mittels nanotechnologischer Verfahren wie im Falle des Silsesquioxan-Nanokomposit-Polymers [53], mittels alternativer Materialien wie PHEMA [99] oder mittels Biomimikry durch die Phosphorylcholin-Beschichtung (PC) untersucht [107]. Mit zunehmenden Erkenntnissen auf dem Gebiet der molekularen Signalkaskaden

und Signaltransduktion in Narbenbildungsprozessen wurde in aktuellen Studien die Wirkung auf die Kapselbildung von Substanzen wie TGF- β -Inhibitor (p144) [81, 82], TGF- β -Rezeptor-Kinase-Inhibitor (SD208) [32], TGF- β und CTGF-Antisense-Oligonukleotiden (AS-TGF- β /AS-CTGF) [64], Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten [11, 83, 86, 87], des Weiteren Pirfenidon [39, 102] und Halofuginon [70, 108] getestet. Andere Studien beschäftigten sich mit der Wirksamkeit von Carboxymethylcellulose + Hyaluronsäure/oxidierter regenerierter Zellulose [38, 59], Hyaluronidase [89], 5-Fluorouracil [46], ACE-Hemmer [109], Ca-Kanal-Blocker [12] und MESNA [2]. Um klinische/subklinische Infektionen und potenziell die höhergradige Kapselbildung zu vermeiden, wurden sowohl Antibiotika wie Cephalosporin [54], Rifampin/Minocyclin [26] sowie andere [100], als auch Metalle wie Titan [18] oder Kupferionen [75] eingesetzt.

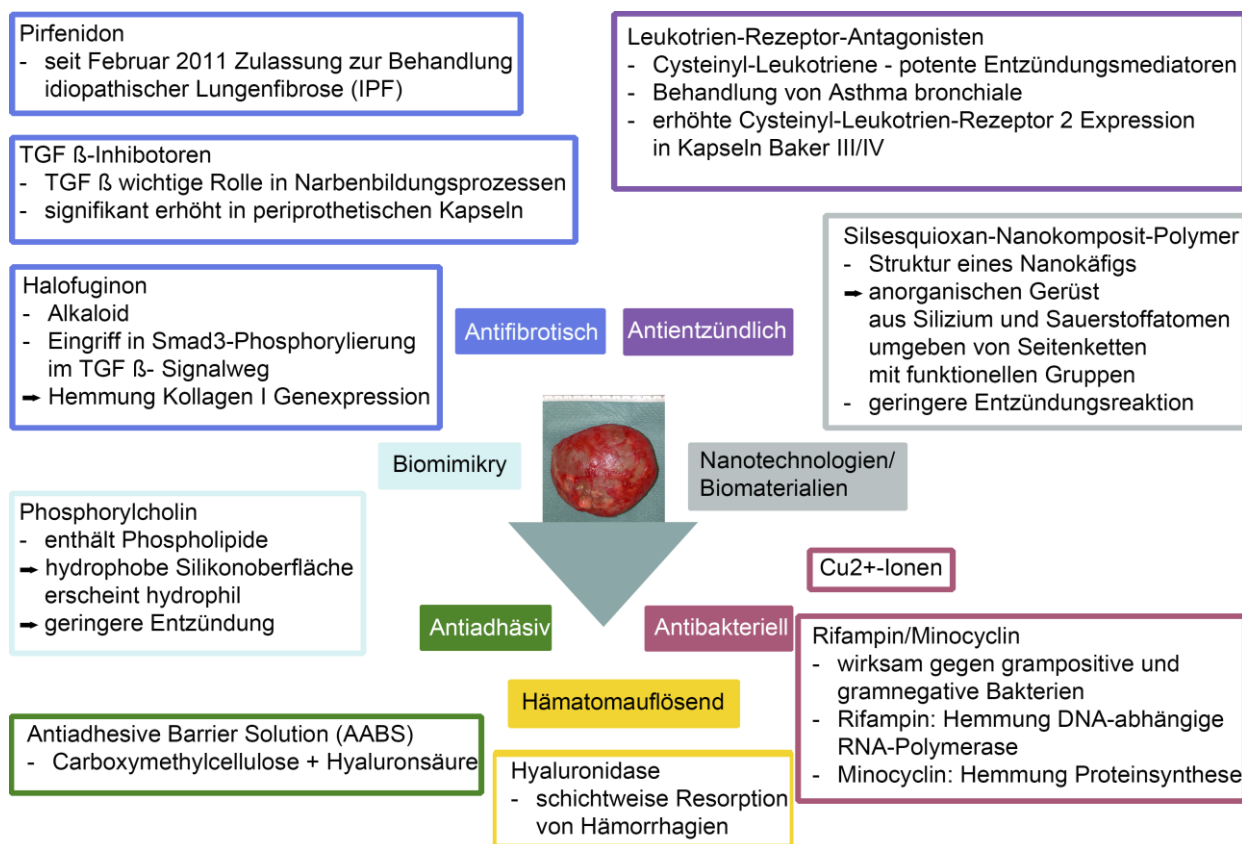


Abb. 7 Zusammenfassende Darstellung der o. g. experimentellen Ansätze zur Reduktion der Kapselbildung.

Eine zusammenfassende Darstellung der experimentellen Ansätze zur Reduktion der Kapselfibrose ist in Abb. 7 dargestellt.

1.2 Forschungsziel

In der vorliegenden Orientierungsstudie wurden drei unterschiedliche Implantatoberflächen, die glatten (G), die kleintexturierten (TK) und die großtexturierten (TG), bezüglich der Ausprägung der Kapselfibrose zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten (10 vs. 20 Wochen) im Minipig-Modell verglichen. Das Minipig-Modell wurde bisher noch nicht zur Untersuchung der Kapselfibrose verwendet, sodass die Etablierung des Minipig-Modells in diesem Zusammenhang einen wichtigen Teil der Studie darstellte. Die Evaluation der Kapselfibrose erfolgte anhand der Kapseldicke in der Histologie, der biomechanischen Untersuchung der Kapselsteifigkeit sowie klinisch anhand der Baker-Einteilung. Zur Darstellung der Gewebe-Morphologie wurden histologische Färbungen (Hämatoxylin-Eosin und Masson-Trichrom-Goldner) sowie die Rasterelektronenmikroskopie verwendet. Des Weiteren sollte die Expression von Kollagen Typ I, α -SMA, Integrin- β 1 und Osteopontin, die eine wichtige Rolle bei der Gewebereaktion auf das Implantatmaterial spielten, untersucht werden. Da die subklinische Infektion und Biofilmbildung einen weiteren wichtigen Aspekt bei der Entstehung, vor allem schwerwiegender Kapselfibrosen, darstellten, wurden mikrobiologische Untersuchungen der Kapseln mit zwei unterschiedlichen Verfahren durchgeführt. Zudem wurden die Implantate biomechanisch sowie unter dem Rasterelektronenmikroskop untersucht. Zusammenfassend war das Ziel der Studie, anhand der o.g. Kriterien zu evaluieren, welche der drei unterschiedlichen

Implantatoberflächen mit einer geringeren Kapselfibrosebildung unter Berücksichtigung des zeitlichen Verlaufs einherging.

2 Material und Methoden

2.1 Versuchstiere

Eine Genehmigung durch die Regierung von Oberbayern für das o.g. Projekt wurde erteilt (Aktenzeichen 55.2-1-54-2532-53-11). Für die Studie wurden 8 weibliche, geschlechtsreife, erwachsene Specific-Pathogen-Free (SPF) Göttingen-Minipigs aus der Tierzucht "Ellegaard Göttingen Minipigs A/S" (Dalmose, Dänemark) herangezogen. Die Tiere wurden speziell für wissenschaftliche Versuchszwecke gezüchtet. Durchschnittlich betrug das Gewicht der Tiere 28,9 kg/Tier. Die detaillierte Gewichtsverteilung ist in Tab. 2 aufgeführt. Die SPF-Tiere wurden nach den FELASA-Kriterien getestet [37]. Die Minipigs aus dieser Gruppe waren seronegativ für H1N1, H1N2, H3N2 und neues H1N1 Virus. Alle weiteren Erreger, die getestet wurden, ergaben ein seronegatives Resultat, außer den β -hämolisierenden Streptokokken (1/10 pos.) und *Candida albicans* (6/10 pos.). Im Gegensatz dazu waren die Minipigs der konventionellen Gruppe in allen Proben (10/10) seropositiv für H1N1, H1N2, H3N2 ohne klinische Zeichen einer Infektion. Im Vergleich zu der SPF-Gruppe wurden hierbei viele bakterielle und virale Infektionserreger im Gesundheitszeugnis nicht mitaufgeführt. Vor diesem Hintergrund wurden die SPF-Tiere für den Versuch gewählt.

Nummer	Barriere	Gewichtsdatum	Gewicht in kg
305001	B3	10.01.2012	29,3
305028	B3	10.01.2012	30,4

305054	B3	10.01.2012	31,8
305067	B3	10.01.2012	23,2
305082	B3	10.01.2012	26,4
305245	B3	10.01.2012	31,7
304945	B3	10.01.2012	30,6
305216	B3	10.01.2012	33,7

Tab. 2 Gewicht der Tiere in kg.

2.2 Gruppenbildung

Die 8 Tiere wurden in 2 Gruppen randomisiert. In Gruppe I betrug die Implantationsperiode der Brustimplantate 10 und in Gruppe II 20 Wochen. Die Gruppengröße betrug jeweils 4 Tiere/Gruppe (Tab. 3).

Gruppe	Tierzahl	Implantationsperiode
I	4	10 Wochen
II	4	20 Wochen

Tab. 3 Gruppenbeschreibung.

2.3 Haltung

Die Haltung der Tiere erfolgte 14 Tage vor und nach der Operation im Zentrum für Präklinische Forschung (ZPF) des Klinikums rechts der Isar. Aus organisatorischen

Gründen wurden die Minipigs in der restlichen Zeit in einer auswärtigen Tierhaltung in Fürholzen gehalten. Die Minipigs wurden in speziellen Tierhaltungsräumen im Sinne einer Bodenhaltung mit personenlimitierter Zutrittskontrolle unter den hausüblichen Hygienebedingungen untergebracht. Die Pflege erfolgte durch ausgebildete Versuchstierpfleger. Des Weiteren waren eine Möglichkeit zur Regulation von Temperatur und Luftfeuchte sowie ein Hell/Dunkel-Lichtprogramm mit Dämmerlichtphasen vorhanden. Es erfolgte eine Bodenhaltung. Der Schweinehaltungsbereich wurde in verschiedenen große Buchten unterteilt, sodass eine Gruppenhaltung von 2 Tieren auf 3 m² und 4 Tieren auf 6 m² möglich war. Die Fütterung erfolgte mit speziellem Schweinefutter ad libitum in pelletierter Form. Beschäftigungsmöglichkeiten (Bälle, Beißketten, leere Kanister) standen zur Verfügung. Frisches Leitungswasser war über handelsübliche automatische Nippeltränke jederzeit verfügbar. Die Haltung der Tiere erfolgte in Umsetzung der in der EU-Richtlinie 86/609 festgelegten Bedingungen. Die Minipigs wurden separat von anderen Schweinerassen gehalten. Nach Einstallung wurde den Tieren eine Eingewöhnungszeit von 14 Tagen gegeben, um sich an die neue Umgebung, neues Personal, Futter und die körperliche Untersuchung zu gewöhnen.

2.4 Implantate

Für die vorliegende Studie wurden vom Implantathersteller Mentor (Mentor Worldwide LLC, Santa Barbara, USA) 40 cc große Silikonimplantate mit unterschiedlicher Oberflächenbeschaffenheit hergestellt (Abb. 8, Tab. 4):

1. Glatt
2. Texturiert kleinporig

3. Texturiert großporig

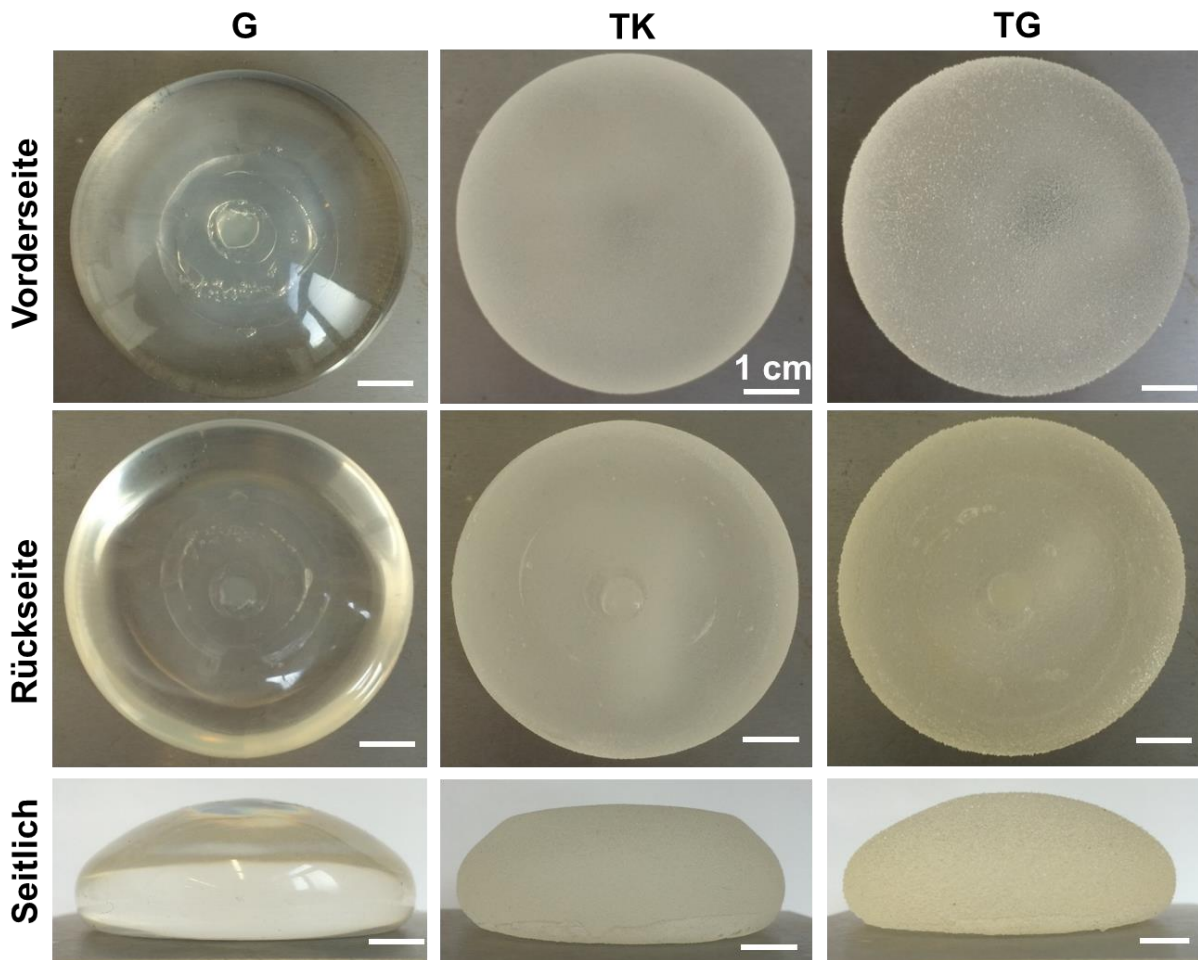


Abb. 8 Makroskopische Ansicht der Vorder- und Rückseite sowie eine Seitenansicht der 3 unterschiedlichen Implantatarten vor Implantation: G: glatt; TK: texturiert kleinporig; TG: texturiert großporig. Maßstab 1 cm.

Im Vergleich zu der glatten Implantatoberfläche wiesen die texturierten Implantate eine porenartige Oberflächenstruktur auf. Von einer 4,0 mm² großen Oberflächenprobe wurden folgende Werte durch den Hersteller erhoben (Tab. 4). Bei den kleintexturierten Oberflächen hatten die Poren einen durchschnittlichen Durchmesser von 57,71 µm. Die Spitzen hatten eine Länge von 63,30 µm und die Täler von 56,15 µm. Hingegen wiesen die großtexturierten Implantatoberflächen Poren mit einen

durchschnittlichen Diameter von 95,52 μm auf. Hierbei hatten die Spitzen eine Länge von 70,02 μm und die Täler von 74,36 μm . Die Poren waren bei den kleintexturierten Oberflächen mit einer Dichte von 100 ppi und bei den großtexturierten mit 65 ppi angeordnet (Tab. 4). Für die Herstellung der Implantate wurde die sogenannte Siltex®-Technologie der Firma Mentor verwendet, die für die Texturerstellung eine Aufdruckmethode eines Polyurethan-Schwammmuster verwendete [9]. Alle Implantate waren mit gleichem Gel mit einer Kohäsivitätsstufe I, welches bei runden MemoryGel®-Implantaten im Handel verwendet wurde, gefüllt. Die Implantatoberfläche betrug bei jedem Implantat ca. 71,4 cm^2 . Alle Implantate waren steril verpackt und mit einer Seriennummer versehen (Tab. 4).

Oberfläche	Glatt	Texturiert kleinporig	Texturiert großporig
Porendichte	keine	100 ppi	65 ppi
Porendiameter	keine	57,71 μm	95,52 μm
Länge der Spitzen	keine	63,30 μm	70,02 μm
Tiefe der Täler	keine	56,15 μm	74,36 μm
Implantatgröße	40 cc	40 cc	40 cc
Implantatoberfläche	71,4 cm^2	71,4 cm^2	71,4 cm^2
Implantatfüllung	Silikongel	Silikongel	Silikongel
Gel-Kohäsivität	Mentor Cohesive I	Mentor Cohesive I	Mentor Cohesive I

Seriennummer	6545089	6545104	6545113
---------------------	---------	---------	---------

Tab. 4 Implantatcharakteristika der 3 unterschiedlichen Implantatarten. Für den Porendiameter, die Länge der Täler und Spitzen sind Durchschnittswerte angegeben. ppi: pores per inch. cm²: Quadratzentimeter. µm: Mikrometer.

2.5 Narkose

Alle Operationen erfolgten in Allgemeinanästhesie. Die Anästhesie wurde vom Tierarzt des Zentrums für Präklinische Forschung des Klinikums rechts der Isar, der Technischen Universität München durchgeführt. Vor Versuchsbeginn wurden die Tiere allgemein untersucht und anschließend intramuskulär sediert mit Ketamin (Narketan®, Vetoquinol S.A., Magny-Vernois, Frankreich) 100 mg/ml 10 mg/kg + Azaperon (Stresnil®, Janssen Animal Health, Janssen-Cilag GmbH, Neuss, Deutschland) 40 mg/ml 2 mg/kg + Atropinsulfat (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) 0,5 mg/ml 1 mg pro Tier in der Mischspritze. Nach Wirkungseintritt wurden die Tiere gewogen und ein venöser Zugang wurde in eine Ohrtrandvene gelegt. Über den Zugang wurden 2,7 ml Blut in ein EDTA-Röhrchen (1,6 ml EDTA/ml Blut) (S-Monovette®, Sarstedt AG & CO., Numbrecht, Deutschland) abgenommen und anschließend die Narkose eingeleitet. Die Einleitung und Vertiefung zur endotrachealen Intubation erfolgte intravenös mit Propofol 1 % (MCT Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg, Deutschland) 10 mg/ml ca. 3-5 mg/kg nach Wirkung. Anschließend wurde präemptiv 40 mg/kg Metamizol (Novaminsulfon-ratiopharm®, ratiopharm GmbH, Ulm, Deutschland) 1 g/2 ml i.v. verabreicht, um eine analgetische Abdeckung über mindestens 4 Stunden zu gewährleisten. Zum Anschluss an die maschinelle Beatmung erfolgte die weitere

Vertiefung der Narkose mit Propofol 1 % i.v. (ca. 4-8 mg/kg) nach Wirkung. Die Anästhesie wurde aufrechterhalten mit Isofluran (ca. 2%) unter maschineller Beatmung mit einem Sauerstoff-Luft-Gemisch bei einem Atemminutenvolumen von 100-200 ml/kg und einer Atemfrequenz von 12-20 Atemzügen pro Minute. Die gewählten Beatmungsparameter orientierten sich am end-expiratorischen CO₂-Gehalt und wurden ständig angepasst. Narkosetiefe, Atem- und Herz-Kreislauf-Parameter wurden kontinuierlich überwacht mit Hilfe von Pulsoxymetrie, Kapnometrie, rektaler Temperatursonde und Reflexstatus. Diese wurden im Intervall von 10 Minuten im Narkoseprotokoll dokumentiert. Die Tiere erhielten während der max. 1,5-stündigen Narkosedauer (Einleitung bis Aufwachphase) 10 ml/kg/h Infusionen mit einer Vollelektrolyt-Lösung und einmalig perioperativ 750 mg Cefuroxim (Hikma Farmaceutica S.A., Terrugem, Portugal) als Antibiose. Zur intraoperativen Analgesie wurden Bolusgaben mit 0,005 – 0,01 mg/kg KM Fentanyl 0,5 mg/10 ml (Fentanyl®-Janssen, Janssen-Cilag GmbH, Neuss, Deutschland) i.v. alle 20 bis 30 Minuten gegeben. Der Narkoseverlauf wurde anhand vorgefertigter Narkoseprotokolle protokolliert. Bei den Explantationsoperationen wurde die Narkose nach demselben Regime durchgeführt, wie es bereits weiter oben für die Implantationsoperationen beschrieben wurde. Im Gegensatz zu den Implantationsoperationen wurden die Tiere aus der tiefen finalen Narkose heraus mittels Pentobarbital (Narcoren®, Merial GmbH, Hallbergmoos, Deutschland) 16 g/100 ml 100 mg/kg Körpergewicht sowie Kaliumchlorid i.v. euthanasiert.

2.6 Operation zur Implantation

Die Operationen wurden im standardisierten Studienteam von der Autorin unter der Supervision von PD Dr. med. Jan-Thorsten Schantz unter sterilen

Operationsbedingungen im Großtier-Operationssaal durchgeführt. Es lag eine ausreichend tiefe Allgemeinanästhesie vor. Nach druckfreier Rückenlagerung des Tieres und Befestigung einer Erdungselektrode am Oberschenkel wurde das Operationsfeld rasiert. Nach üblicher chirurgischer Händedesinfektion mit alkoholischem Händedesinfektionsmittel (Sterillium®, Paul Hartmann AG, Heidenheim, Deutschland) erfolgte die dreimalige chirurgische Hautdesinfektion des Operationsfeldes mit unverdünnter Povidon-Iod-Lösung (Braunol®, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) mit einer Einwirkzeit von mindestens 10 Minuten nach Empfehlung im Produktblatt [7]. Danach wurden sterile Operationskittel und Handschuhe angezogen. Nach steriler Abdeckung des Operationsgebietes wurde eine Raucodrape®-Inzisionsfolie (Lohmann & Rauscher GmbH & CO. KG Neuwied/Block, Deutschland) über die Haut im Operationsgebiet geklebt, um das Kontaminationsrisiko der Implantate mit Hautkeimen nochmals zu verringern. Anschließend erfolgte eine 25 cm lange Hautinzision mit einem 15er Skalpell medial zwischen den beiden Mamma-Reihen. Von dort aus wurde das Subkutangewebe schonend mit einem Elektrokauter im Schneidemodus (Erbotom ACC 410, Erbe Elektromedizin GmbH, Tübingen, Deutschland) zu beiden Seiten präpariert, um für jedes Implantat eine separate Tasche im Gewebe zu schaffen. Die Taschen waren in einen Abstand von mindestens 2 cm positioniert, sodass kein direkter Kontakt zwischen den Implantaten möglich war (Abb. 9). Die Blutstillung erfolgte penibelst monopolar mit dem o. g. Elektrokauter im Koagulationsmodus. Das gesamte Team wechselte die Handschuhe. Die Implantate wurden steril aus der Verpackung entnommen und in steriler Kochsalzlösung getränkt. Es wurden 2 Implantate von jedem Typ eingesetzt: kleintexturierte, großtexturierte und glatte Oberflächen (Abb. 9). Die Implantattaschen wurden medial mittels Monocryl® 2.0 (Poliglecaprone 25)

(Johnson & Johnson Medical GmbH, Ethicon Deutschland, Norderstedt, Deutschland) verschlossen und das Gewebe anschließend schichtweise adaptiert.

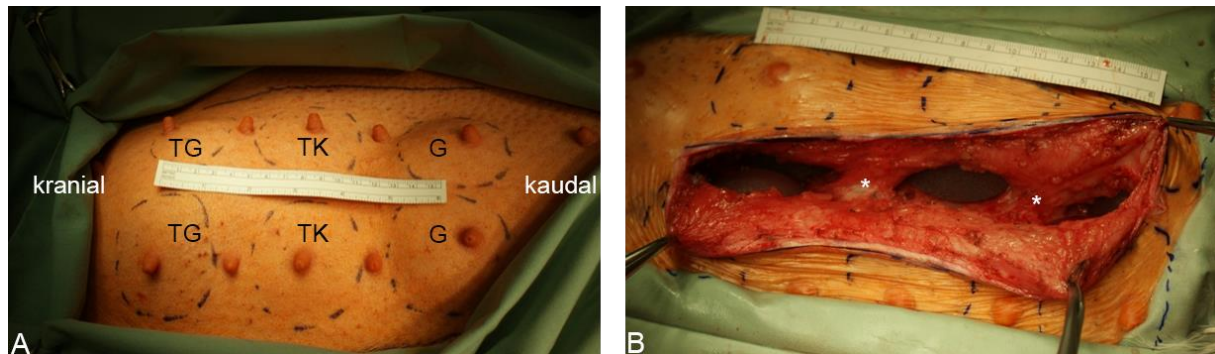


Abb. 9 (A) Position der Implantate von kranial nach kaudal: TG: texturiert großporig; TK: texturiert kleinporig; G: glatt. (B) Position der Implantattaschen. Für jedes Implantat wurde eine separate subglanduläre Implantattasche mit einem Zwischenabstand von mindestens 2 cm (*) präpariert. Folglich war kein direkter Kontakt zwischen den Implantaten möglich.

Der Hautverschluss erfolgte intrakutan fortlaufend mit resorbierbarem Fadenmaterial (Monocryl® 2.0). Dadurch konnte auf die Entfernung des Fadenmaterials verzichtet und die Belastung für die Tiere verringert werden. Ferner wurden durch die intrakutane Nahttechnik mögliche Eintrittspforten, die durch direkten Kontakt zwischen Haut und tieferen Gewebeschichten bei Einzellknopfnähten entstanden, vermieden. Nach der Hautnaht wurde die Folie entfernt, die Haut mittels steriler Kochsalzlösung gereinigt und anschließend abgetrocknet. Abschließend wurde ein Opsite®-Spray-Sprühverband (Smith & Nephew GmbH, Schenefeld, Deutschland) angelegt. Abweichend von dem o. g. Procedere wurden bei den ersten zwei operierten Tieren (Tiernummer 305216 und 304945) 3 Implantate von jeder Sorte, d. h. insgesamt 9 Implantate/Tier, eingesetzt, wofür jedoch nur ein großes Implantatlager/Seite geschaffen wurde. Dies hatte zur Folge, dass es bereits am ersten postoperativen Tag bei der Mobilisation der Tiere zu einer Implantatdislokation

kam, sodass diese Implantate aus der Auswertung genommen werden mussten (s. Abschnitt 3.1). Aus diesem Grund wurde das Procedere modifiziert. Hierbei wurde die Implantatzahl pro Tier auf 6 reduziert und für jedes Implantat eine separate Tasche kreiert mit einem Abstand von mindestens 2 cm (Abb. 9).

2.7 Postoperative Medikation

Zur postoperativen Analgesie erhielten die Tiere 3 Tage lang 4 mg/kg Carprofen (Rimadyl®, Pfizer Pharma GmbH, Berlin, Deutschland). Abgesehen von der intraoperativen Cefuroxim-Gabe erhielten die Tiere keine weiteren Antibiotika.

2.8 Dokumentation des postoperativen Verlaufs

Die Tiere wurden ab dem ersten postoperativen Tag für den Zeitraum von 14 Tagen täglich und für den Restzeitraum 1 x wöchentlich körperlich untersucht. Der Restzeitraum betrug in Gruppe I 8 Wochen und in Gruppe II 18 Wochen. Ein besonderes Augenmerk wurde auf den Allgemein- und Ernährungszustand, Körpertemperatur, Verhaltensauffälligkeiten, lokale Infektions- und Entzündungszeichen im Operationsgebiet sowie die Wundheilung gelegt. Die Untersuchungsergebnisse wurden protokolliert und fotodokumentiert.

2.9 Labor

Ergänzend zur klinischen Einschätzung der Entzündungsparameter erfolgte die Bestimmung der Leukozytenzahl im venösen Blut. Hierfür wurden sowohl vor der Implantations- als auch vor der Explantationsoperation nach 10 und 20 Wochen über einen venösen Zugang aus der Ohrdrumvene 2,7 ml Blut in ein EDTA-Röhrchen (1,6 ml EDTA/ml Blut) (S-Monovette®, Sarstedt AG & CO., Numbrecht, Deutschland)

abgenommen. Daraus wurde die Leukozytenzahl mit dem Sysmex-Hämatologieanalysator-pocH-100iv (Sysmex Deutschland GmbH, Norderstedt, Deutschland) bestimmt.

2.10 Klinische Evaluation der Kapsel­fibrose

Zeitgleich mit der körperlichen Untersuchung zu dem im Abschnitt 2.8 beschriebenen Zeitpunkten wurden die Implantate inspektorisch und palpatorisch von der Autorin untersucht und der Baker-Grad dokumentiert. Hierzu wurde die Einteilung der Kapsel­fibrose nach Baker verwendet [76]. Vor der Explantation wurde der Baker-Grad zusätzlich von einem zweiten erfahrenen Plastischen Chirurgen erhoben.

Grad	Einteilung nach Baker
I	Implantat nicht palpabel, Implantatkonturen nicht sichtbar
II	Implantat leicht verhärtet, Implantatkonturen nicht sichtbar
III	Implantat eindeutig verhärtet, Implantatkonturen sichtbar
IV	Implantat stark verhärtet, Implantatdislokation und Verhärtung der Brust

Tab. 5 Baker-Klassifikation der Kapsel­fibrose [76].

2.11 Operation zur Explantation der Implantat- und Kapselproben

Die Explantation der Implantate und des Kapselgewebes wurde in demselben standardisierten Studienteam wie die Implantationsoperationen im Großtier-Operationssaal durchgeführt. In Gruppe I erfolgte die Explantation nach 10 Wochen und in Gruppe II nach 20 Wochen. Nach druckfreier Rückenlagerung des Tieres

wurde zunächst von der Haut im Operationsfeld ein mikrobiologischer Abstrich (Nerbe plus GmbH, Winsen/Luhe, Deutschland) entnommen, um einen Überblick über die aktuelle Hautflora des Tieres in diesem Gebiet zu gewinnen. Anschließend erfolgten chirurgisches Einwaschen der Operateure, steriles Abdecken und Abwaschen des Operationsfeldes nach demselben Hygieneregime wie bei der Implantationsoperation (s. Abschnitt 2.6). Eine Erdungselektrode wurde am Oberschenkel des Tieres befestigt. Es lag eine ausreichend tiefe Allgemeinanästhesie vor. Die Haut wurde mit dem 15er Skalpell inzidiert. Als Zugang wurde die Narbe der Voroperation medial zwischen den beiden Mamma-Reihen genutzt. Anschließend wurde mit dem Elektrokauter im Schneidemodus schonend bis auf die Kapseln präpariert. Die Blutstillung erfolgte monopolar mit dem Elektrokauter im Koagulationsmodus. Die Implantate wurden mit der umliegenden Kapsel in toto herausgelöst. Nach jeder Implantatentnahme erfolgten ein Handschuh- und Unterlagenwechsel sowie ein Wechsel des gebrauchten Instrumentariums, um eine Kontamination der Proben zu vermeiden. Unter weiterhin sterilen Bedingungen wurden als erstes die Proben für die Mikrobiologie entnommen. Hierfür wurde die Gewebekapsel seitlich mit einer Präparierschere eröffnet und ein mikrobiologischer Abstrich von der Implantatoberfläche und dem Implantat zugewandten Kapselseite entnommen. Danach wurde ein ca. 1 cm² großes Stück der Kapsel für die Gewebedissoziation und anschließende mikrobiologische Untersuchung vorbereitet. Ein weiteres 1 cm² großes Stück sowohl der Gewebekapsel als auch des korrespondierenden Areals der Implantathülle wurde für die Rasterelektronenmikroskopie abgetrennt. Eine 1 x 2 cm große Kapselprobe wurde für die Histologie und Immunhistologie in neutral gepufferter Formaldehyd-Lösung 3,5-3,7 % (Otto Fischer GmbH & Co. KG, Saarbrücken, Deutschland) fixiert. Ein 2

cm² großes Stück des Kapselgewebes wurde gesondert für die Biomechanik asserviert. Eine Übersicht zur Probenentnahme für die unterschiedlichen Untersuchungen ist in Abb. 10 dargestellt.

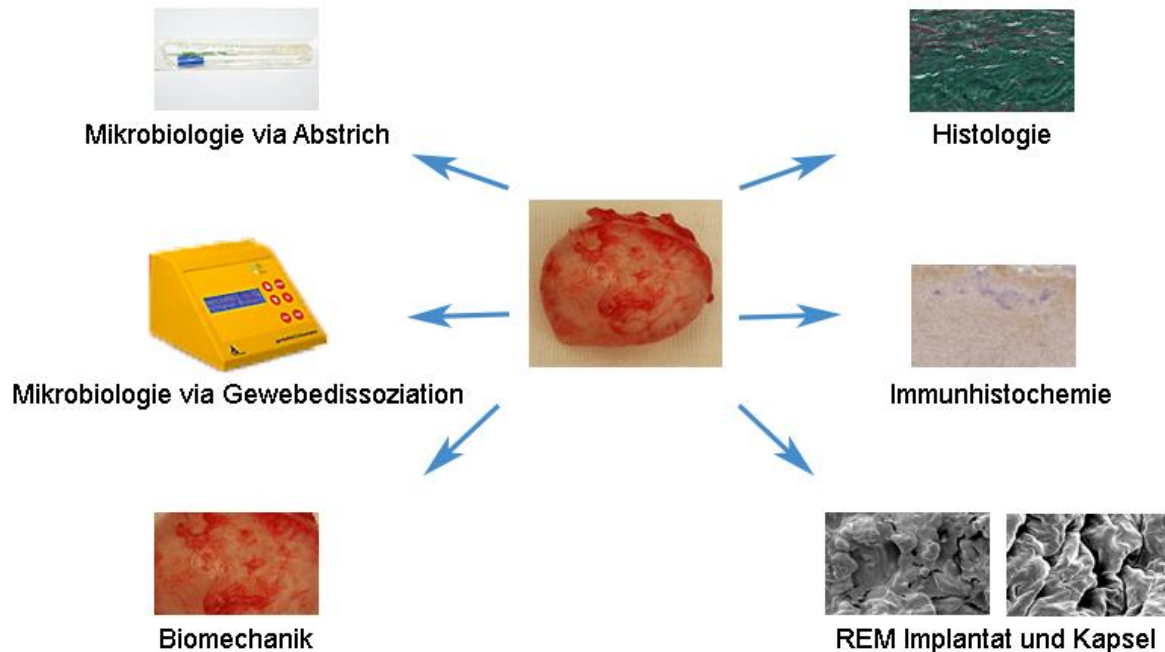


Abb. 10 Übersicht über die Probenentnahme für die Mikrobiologie, Histologie, Immunhistochemie, Biomechanik und Rasterelektronenmikroskopie (REM).

2.12 Mikrobiologie

Für die mikrobiologische Untersuchung wurden zwei unterschiedliche Verfahren angewandt. Bei dem ersten Verfahren wurde analog zum klinischen Alltag nach Eröffnen der Kapsel steril ein mikrobiologischer Abstrich von der Implantatoberfläche und der Implantat zugewandten Kapselseite entnommen und innerhalb von 24 Stunden zum Keimnachweis und zur Keimdifferenzierung in das mikrobiologische Labor (MHZ Laboratorien, München) eingeschickt.

Bei dem zweiten Verfahren wurde ein ca. 1 cm² großes Stück der Kapsel zunächst mit 1 ml Phosphate-buffered saline (PBS) (A&E Scientific, Marcq, Belgien) unter sterilen Bedingungen in M-Tubes (Miltenyi Biotec GmbH, Bergisch Gladbach, Germany) eingebracht. Um das Gewicht der Kapselproben zu ermitteln, wurden die M-Tubes mit 1 ml PBS ohne und mit einliegender Kapselprobe gewogen. Über die Differenz wurde das Gewicht der Kapselprobe bestimmt. Anschließend erfolgte die Gewebedissoziation im gentle-MACS™-Dissociator (Miltenyi Biotec GmbH, Bergisch Gladbach, Germany). Das auf diese Weise dissoziierte Gewebe wurde ebenfalls innerhalb von 24 Stunden zum Keimnachweis und Keimdifferenzierung eingesandt. Von den Hautabstrichen wurde ebenfalls eine Keimdifferenzierung durchgeführt. Das Procedere erfolgte in gleicher Art und Weise in der 10- und 20-Wochen-Gruppe.

2.13 Rasterelektronenmikroskopie

Die Oberflächenstruktur der Implantate sowie die korrespondierende implantatnahe Kapseloberfläche wurden unter dem Rasterelektronenmikroskop JSM-5400 Scanning Microscope, Jeol Ltd., Tokyo, Japan) in 50x und 350x Vergrößerung bei 10 kV nach 10 und 20 Wochen untersucht. Im Rahmen der Probenvorbereitung wurden die 1 cm² großen Proben direkt nach der Entnahme zunächst in 3 % Glutaraldehyd (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Deutschland) bei 4 °C für mindestens 2 Tage fixiert. Anschließend wurden die Proben mit PBS (A&E Scientific, Marcq, Belgien) gewaschen und in einer absteigenden Ethanol-Reihe (Apotheke Klinikum rechts der Isar, München, Deutschland) dehydriert. Im Folgenden wurden die Proben mit dem SCD 005 Cool Sputter Coater (Bal-Tec AG, Balzers, Liechtenstein) mit Gold beschichtet.

2.14 Histologie

Nach 10 und 20 Wochen wurden die Implantate explantiert und eine 1 x 2 cm große Probe der bindegewebigen Kapsel von jedem Implantat in einer neutral gepufferter Formaldehyd-Lösung 3,5-3,7 % (Otto Fischar GmbH & Co. KG, Saarbrücken, Deutschland) fixiert. Anschließend wurden diese dehydriert und in Paraffin mittels eines Gewebeeinbettautomaten (Excelsior ES, Thermo Scientific, Waltham, USA) eingebettet. Von den Paraffinblöcken wurden mit einem Mikrotom (Rotary Microtome HM 355, Microm International GmbH, Walldorf, Deutschland) in der Frontalebene 7 µm dicke Schnitte angefertigt (Abb. 11). Diese wurden in ein Paraffin-Streckbad (Tissue Flotation Bath, Medite GmbH, Burgdorf, Deutschland) bei 41 °C für eine halbe Minute eingebracht, um Faltenbildungen zu vermeiden.

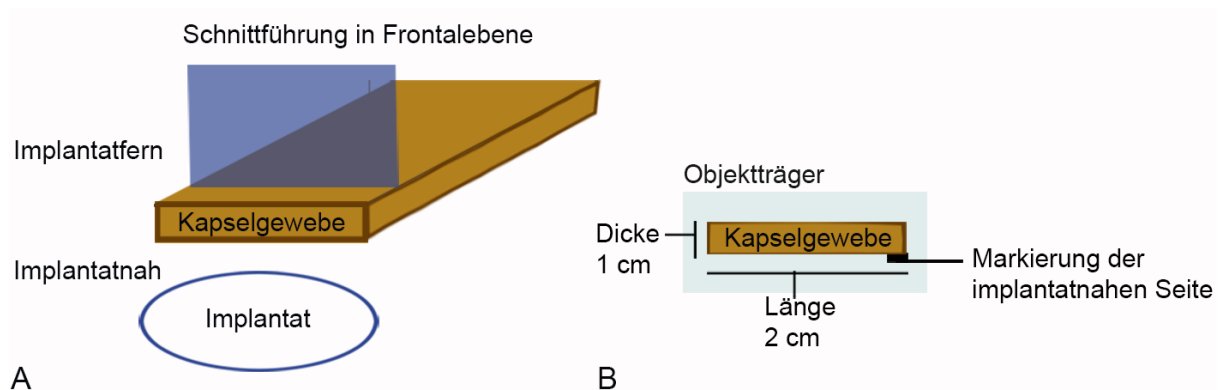


Abb. 11 (A) Schnittführung für die Histologie in Frontalebene. (B) Ausrichtung des Schnittes auf dem Objektträger und Markierung der implantatnahen Seite.

Anschließend wurden die Schnitte auf Adhäsionsobjektträger (SuperFrost® Plus, Gerhard Menzel GmbH, Braunschweig, Deutschland) aufgebracht. Dabei wurde die 2 cm Seite des Schnittes entlang der Längsachse des Objektträgers platziert (Abb. 11 A). Die implantatnahe Seite kam dabei stets unten zu liegen und wurde in der

rechten Ecke markiert (Abb. 11 B). Auf diese Weise wurden von jeder Kapsel 5 Schnitte für die Hämatoxylin-Eosin (HE) und weitere 5 Schnitte für die Masson-Trichrom-Goldner-Färbung vorbereitet. Im Folgenden erfolgte die Deparaffinierung mit Rotihistol (Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe, Deutschland) und Wässerung in einer absteigenden Ethanol-Reihe. Danach wurden die Färbungen nach dem Standardprotokoll mit Hämatoxylin-Eosin (HE) und Masson-Trichrom-Goldner (D.D.K. Italia S.r.l., Milan, Italien) durchgeführt. Die gefärbten Schnitte wurden bei einer 20x Vergrößerung mit dem SCN 400 slide scanner (Leica, Solms, Deutschland) gescannt. Anschließend wurden mit dem ImageJ 1.48 Bildbearbeitungsprogramm pro Schnitt 10 Messungen der Kapseldicke durchgeführt. Aus den Messungen wurden die Mittelwerte \pm Standardabweichungen gebildet. Die statistische Analyse ist in Abschnitt 2.17 beschrieben. Die Auswertung der Morphologie erfolgte anhand deskriptiver Gesichtspunkte.

2.15 Immunhistochemie

Die Schnitte für die Immunhistochemie wurden nach demselben Verfahren, wie bereits bei Abschnitt 2.14 für die Histologie beschrieben, angefertigt und auf Adhäsionsobjektträger (SuperFrost® Plus, Gerhard Menzel GmbH, Braunschweig, Deutschland) aufgebracht und ausgerichtet (Abb. 11). Für jede immunhistochemische Färbung wurden von jeder Kapselprobe 5 Schnitte angefertigt. Anschließend wurde die endogene Peroxidase Aktivität durch Inkubation der Schnitte mit 3 % H₂O₂ (Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe, Deutschland) bei Raumtemperatur geblockt. Danach wurden die Schnitte dreimal mit Tris-HCL (pH 7.4) gewaschen und im Natriumcitrat Puffer für 20 Minuten bei 95 °C in eine Decloaking Chamber™ (Biocare Medical, Concord, USA) gelegt. Die Schnitte

wurden mit 2 % Rinderserumalbumin (BSA) (Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe, Deutschland) für 60 Minuten bei Raumtemperatur und mit den jeweiligen verdünnten primären Antikörpern bei 4 °C über Nacht inkubiert. Die verwendeten primären Antikörper sind in Tab. 6 aufgelistet. Danach wurden die Schnitte mit einem Immunglobulin als sekundäre Antikörper als Teil des DAKO Envision Dual Link System-HRP (Ref: K4061, Dako, Glostrup, Denmark) für 35-45 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Diese Schnitte wurden dreimal mit Tris-HCl gewaschen. Zur Farbentwicklung wurden die Schnitte mit 3,3'-Diaminobenzidine (DAB) (1:50) (DAKO liquid DAB+ substrate Chromagen System, Ref: K3468, Dako, Glostrup, Denmark) inkubiert. Danach wurden die Schnitte einmal mit Tris-HCl für 2 Minuten gewaschen und für 2 Minuten mit Hämatoxylin (Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe, Deutschland) gegengefärbt. Abschließend wurden die Schnitte in 0,1 % Ammoniumhydroxid eingetaucht. Die Auswertung erfolgte anhand deskriptiver Gesichtspunkte.

<u>Primäre Antikörper</u>	<u>Beschreibung</u>
Kollagen Typ I	Polyclonal Mouse Anti-Collagen: Ref ab90395 (Abcam, Cambridge, England)
α -Smooth-Muscle-Actin	Rabbit Polyclonal Anti- α -Smooth-Muscle-Actin-antibody: Ref ab5694 (Abcam, Cambridge, England)
Integrin- β 1	Rabbit Polyclonal Anti-Integrin- β 1-antibody: Ref 4706P (Cell Signalling

	Technologies, Denver, USA)
Osteopontin	Rabbit Polyclonal Anti-Osteopontin-antibody: Ref ab8448 (Abcam, Cambridge, England)

Tab. 6 Liste der primären Antikörper.

2.16 Biomechanik

Für die biomechanische Untersuchung wurden die nach 20 Wochen explantierten Proben sowohl der Implantate als auch der fibrotischen Kapseln mit dem Instron 5848 Microtester mit einer 500 N Kraftmesszelle (Instron, Norwood, USA) getestet. Um zu evaluieren, ob es einen biomechanischen Unterschied zwischen den implantierten und nicht implantierten Implantaten gab, wurden die nicht implantierten Silikonimplantate ebenfalls untersucht. Zur Reduktion der mechanischen Schädigung der Proben wurde bei den Implantatproben eine 50 % Kompression und bei den fibrotischen Kapseln eine 15 % Kompression mit einer Rate von 1 mm/min verwendet.

2.17 Statistik

Bei dieser Studie handelte es sich um eine explorative Orientierungsstudie, für die keine formalen Fallzahlplanungen durchgeführt werden konnten, da dazu notwendige vergleichbare Vorgängerstudien bzw. hinreichende Erkenntnisse aus der Literatur nicht vorlagen.

Die Daten wurden als Mittelwerte \pm Standardabweichung dargestellt und einer einfachen Varianzanalyse (one-way ANOVA; two-way ANOVA) und dem Tukey-Post-

hoc-Test unterzogen (GraphPad Prism 6, GraphPad Software, Inc., San Diego, USA). Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

2.18 Übersicht – Studienablauf

Eine Übersicht über den gesamten Studienablauf ist in Tab. 7 dargestellt.

Studien-Zeit	Präoperativ		Implantation Gruppe I und II	Postoperativ	Verlaufskontrollen Gruppe I + II										Explantation Gruppe I	Verlaufskontrollen Gruppe II										Explantation Gruppe II	Auswertung Gruppe II
	Vorbereitung				2 Wochen	3 Wochen	4 Wochen	5 Wochen	6 Wochen	7 Wochen	8 Wochen	9 Wochen	10 Wochen	11 Wochen		12 Wochen	13 Wochen	14 Wochen	15 Wochen	16 Wochen	17 Wochen	18 Wochen	19 Wochen	20 Wochen			
Studientag	1	14	0	1 → 14	21	28	35	42	49	56	63	-70 ▶	77	84	91	98	105	112	119	126	133	-140 ▶	-280 →				
Einstellung der Tiere	X																										
Eingewöhnung	—X—▶																										
Labor			X									X											X				
Foto-dokumentation	X		X		—————X—————▶							X	—————X—————▶										X				
Gewicht			X									X											X				
Operation			X									X											X				
Narkose			X									X											X				
Dokumentation/ Report Komplikation				—————X—————▶																							
Baker-Grad				-X▶	—————X—————▶																						
Histologie																							X	—X▶			
Immunhistologie																							X	—X▶			
Mikrobiologie			X									X											X				
Biomechanik	X																						X	—X▶			
REM																							X	—X▶			

Tab. 7 Übersicht über den gesamten Studienablauf. X = durchgeführt. REM = Rasterelektronenmikroskopie.

3 Ergebnisse

3.1 Operation und Narkose

Die Operation und Narkose wurden von allen Tieren gut toleriert und es traten weder Komplikationen, noch Verschlechterungen des Allgemeinzustandes auf. Das Gewicht der Tiere blieb über den gesamten Studienzeitraum konstant. Unter der analgetischen Therapie in den ersten 3 postoperativen Tagen und im weiteren Verlauf nach Absetzen der Analgesie zeigten die Tiere keine Anzeichen von Schmerzen. Demzufolge hatte sich das oben genannte postoperative analgetische Regime bewährt. Die Implantate der beiden erstoperierten Tiere waren bedingt durch die Dislokation nicht separat auswertbar. Folglich wurden diese beiden Tiere aus der Auswertung herausgenommen. Die Operationsdauer (Schnitt/Naht) betrug im Mittel 1 Stunde/Tier.

3.2 Labor

Die laborchemische Untersuchung der Leukozyten aus dem Blut der Minipigs vor der Implantationsoperation ergab einen Mittelwert von $5,9 \times 10^3/\mu\text{l} \pm 1,3$ Standardabweichung. Nach 10 Wochen stieg der Mittelwert geringfügig auf $6,9 \times 10^3/\mu\text{l} \pm 1,2$ Standardabweichung an und sank nach weiteren 10 Wochen auf nahezu den Ausgangswert mit $6,1 \times 10^3/\mu\text{l} \pm 1,1$ Standardabweichung. Ein signifikanter Unterschied der Leukozytenzahl konnte zwischen den o. g. Zeitpunkten nicht festgestellt werden (Abb. 12).

Leukozyten vor Implantation vs. 10 und 20 Wochen

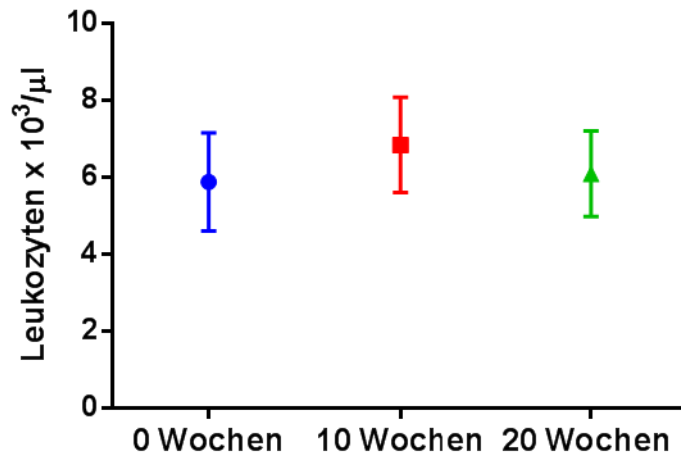


Abb. 12 Darstellung der Anzahl der Leukozyten in Mittelwerten \pm Standardabweichung im Blut vor Implantation (0 Wochen), nach einer Implantationsperiode von 10 und 20 Wochen. Ein geringfügiger Anstieg der Leukozyten um $1 \times 10^3/\mu\text{l}$ war nach 10 Wochen ($6,9 \times 10^3/\mu\text{l} \pm 1,2$) im Vergleich zum Ausgangswert ($5,9 \times 10^3/\mu\text{l} \pm 1,3$) zu verzeichnen ohne jedoch einen statistisch signifikanten Unterschied ($p > 0,05$) zu ergeben. Nach 20 Wochen glichen sich die Leukozytenwerte ($6,1 \times 10^3/\mu\text{l} \pm 1,1$) den Ausgangswerten an.

3.3 Makroskopie der Explantate

Nachdem die Implantate mit den umliegenden Kapseln en bloc entnommen und die Kapseln eröffnet wurden, hatten wir in der 20-Wochen-Gruppe im Gegensatz zu der 10-Wochen-Gruppe beobachtet, dass manche Implantate aus der Kapsel herausquollen. Insbesondere bei höhergradigen Kapselkontrakturen wurden die Implantate durch die Kapsel komprimiert und deformiert (Abb. 13). Bereits makroskopisch waren die Kapseln um die glatten und kleintexturierten Implantate dünner und weicher als um die großtexturierten Implantate. Des Weiteren zeigten sich bei einigen Implantaten weiße Auflagerungen, die beim Zerschneiden der Kapsel knirschten (Abb. 13 s. *). Diese Auflagerungen waren makroskopisch vereinbar mit Kalzifizierungen. Allerdings konnten wir hierbei keine klare Tendenz zu

einer der Implantatoberflächen herstellen. Es wurden jedoch tendenziell mehr Kalzifizierungen in der 20-Wochen-Gruppe beobachtet.

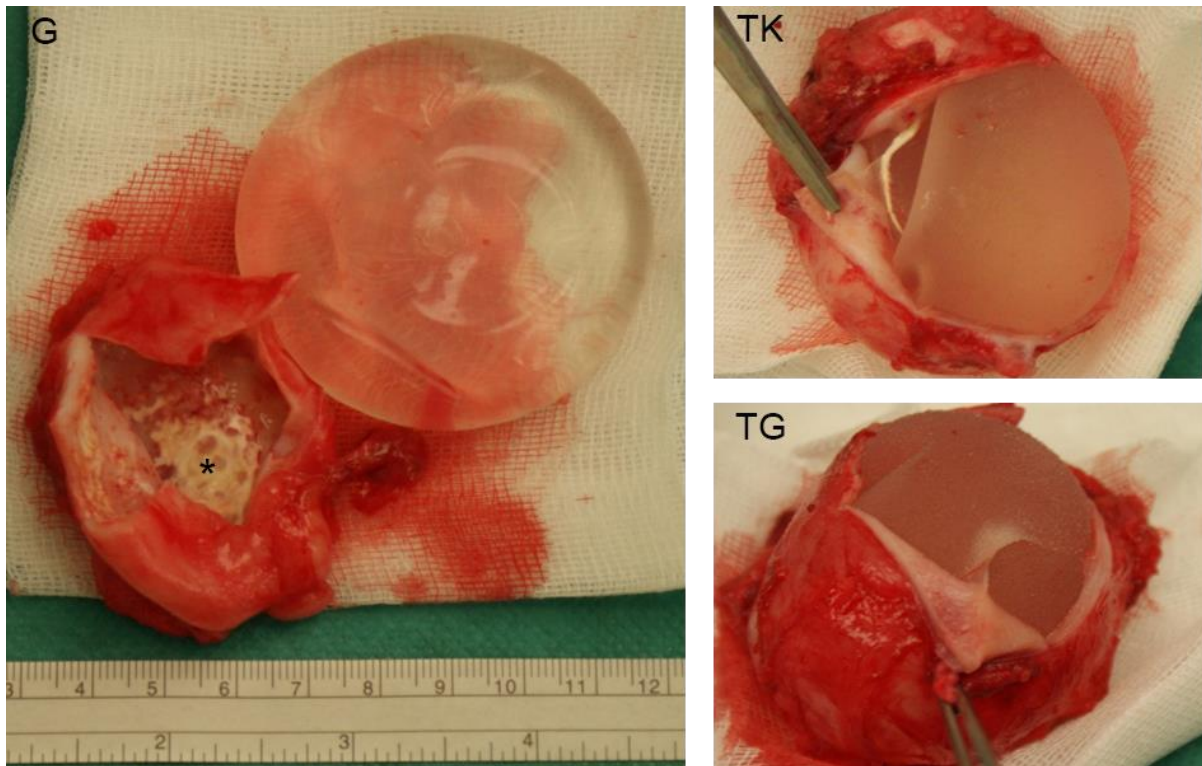


Abb. 13 Makroskopie der Explantate. Nachdem die Kapsel eröffnet wurde, quollen in der 20-Wochen-Gruppe manche Implantate aus der Kapsel heraus. Des Weiteren zeigten sich bei einigen Implantaten weiße Auflagerungen in den Kapseln, die beim Zerschneiden der Kapsel knirschten. Diese Auflagerungen waren makroskopisch vereinbar mit Kalzifizierungen (*). G: glatt; TK: texturiert kleinporig; TG: texturiert großporig.

3.4 Klinische Evaluation der Kapselfibrose

Der Wundheilungsprozess verlief bei allen Tieren regelrecht. Die Operationswunden waren nach 14 Tagen komplett abgeheilt (Abb. 14). Es wurden lokal keine klinischen Zeichen einer Entzündung oder Infektion wie Rötung, Schwellung, Überwärmung oder Pus beobachtet.



1-2. Mammakomplex 3. Mammakomplex 4-5. Mammakomplex 6. Mammakomplex

Abb. 14 Klinische Darstellung des Operationsgebietes 14 Tage postoperativ. Die Implantate liegen zwischen dem 1.-6. Mammakomplex der Minipigs. Die Wunden waren komplett verschlossen. Es konnten keine Zeichen einer Infektion festgestellt werden. Ansicht von rechts.

Die Einschätzung der Kapselfibrose nach Baker stimmte bei beiden Untersuchern überein. Im Verlauf traten tastbare Kapselfibrosen erstmals 6 Wochen postoperativ auf. Nach 10 Wochen bildete sich um die meisten Implantate eine zweitgradige Kapselfibrose nach Baker aus. Lediglich 25 % der kleintexturierten Implantate zeigten eine Kapselfibrose Baker III (Abb. 15 A). Im Einklang mit den makroskopischen Beobachtungen nahm die Anzahl der höhergradigen Kapselkontrakturen Baker III/IV nach 20 Wochen in allen Gruppen zu (Abb. 15 B). Hierbei zeigten die glatten Implantatoberflächen mit 37 % am wenigsten höhergradige Kapselkontrakturen Baker III/IV gefolgt von kleintexturierten Implantaten mit 50 %. Am häufigsten konnten Kapselkontrakturen Baker III/IV bei großtexturierten Implantatoberflächen (62,5 %) festgestellt werden (Abb. 15). Allerdings waren diese beobachteten Unterschiede unter den Implantatoberflächen nicht signifikant.

3.5 Mikrobiologie

Klinisch waren keinerlei Zeichen einer Infektion oder Entzündung sichtbar (s. Abschnitt 3.4). Die Kapselproben hatten ein durchschnittliches Gewicht von 586 mg.

Das Keimspektrum auf den Implantaten und in den bindegewebigen Kapseln entsprach dem Keimspektrum der Haut (Abb. 16).



Abb. 15 (A) Das obere Balkendiagramm zeigt das Auftreten der Kapselfibrose nach 10-wöchiger Implantation. Die meisten Implantate entwickelten eine Baker II Kapselfibrose, nur 25 % der kleintexturierten Implantate zeigten nach dieser Zeit bereits eine Baker III Kapselfibrose. $p > 0,05$. G: glatt; TK: texturiert

kleinporig; TG: texturiert großporig.

(B) Das untere Balkendiagramm zeigt das Auftreten der Kapselkapselkontraktur nach 20-wöchiger Implantation. Im Einklang mit den makroskopischen Beobachtungen nahm die Anzahl der höhergradigen Kapselkontrakturen Baker III/IV nach 20 Wochen in allen Gruppen zu. Hierbei zeigten die glatten Implantatoberflächen mit 37 % am wenigsten höhergradige Kapselkontrakturen Baker III/IV gefolgt von kleintexturierten Implantaten mit 50 %. Am häufigsten konnten Baker III/IV Kapselkontrakturen bei großtexturierten Implantatoberflächen mit 62,5 % festgestellt werden (B). $p > 0,05$. G: glatt; TK: texturiert kleinporig; TG: texturiert großporig.

In der 10-Wochen-Gruppe waren alle mikrobiologischen Abstriche der kleintexturierten Implantate negativ (Abb. 17 A). Jedoch konnte in 3 von 4 (75 %) der dissoziierten Kapseln mäßiges Wachstum von *Staphylococcus lugdunensis* nachgewiesen werden. In 2 von 4 (50 %) der großtexturierten Implantatoberflächen konnte ein mäßiges Wachstum von *Staphylococcus xylosus* mit beiden Methoden und *Staphylococcus lugdunensis* nur durch die Methode der Gewebedissoziation bestimmt werden. *Staphylococcus hyicus* konnte bei 1 der 4 (25 %) Kapselbiopsien bei glatten Implantaten isoliert werden. Wobei die Abstrichergebnisse alle negativ waren (Abb. 17 A). In der klinischen Untersuchung zeigten alle Implantate mit positivem Bakteriennachweis eine Baker II Kapselkontraktur.

In der 20-Wochen-Gruppe konnte bei 1 der 8 (12,5 %) kleintexturierten Implantate durch die konventionellen Abstriche vereinzelt Wachstum von *Staphylococcus hyicus* nachgewiesen werden (Abb. 17 B). Dieselben Bakterien wurden in der fibrotischen Kapsel desselben Implantats nach Gewebedissoziation gefunden. Zusätzlich konnte nur durch das Dissoziationsverfahren ein Wachstum von *Staphylococcus xylosus* nachgewiesen werden. Bei 3 der 8 (37,5 %) Gewebekapseln der großtexturierten Oberflächen waren Bakterien (*Staphylococcus hyicus*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus epidermidis*) gewachsen (Abb. 17 B). Alle

mikrobiologischen Abstriche waren hierbei negativ. 2 von 8 (25 %) der fibrotischen Kapseln der glatten Implantate zeigten ein Bakterienwachstum (Staphylococcus capitis Staphylococcus warneri) nach der Gewebedissoziation (Abb. 17 B).

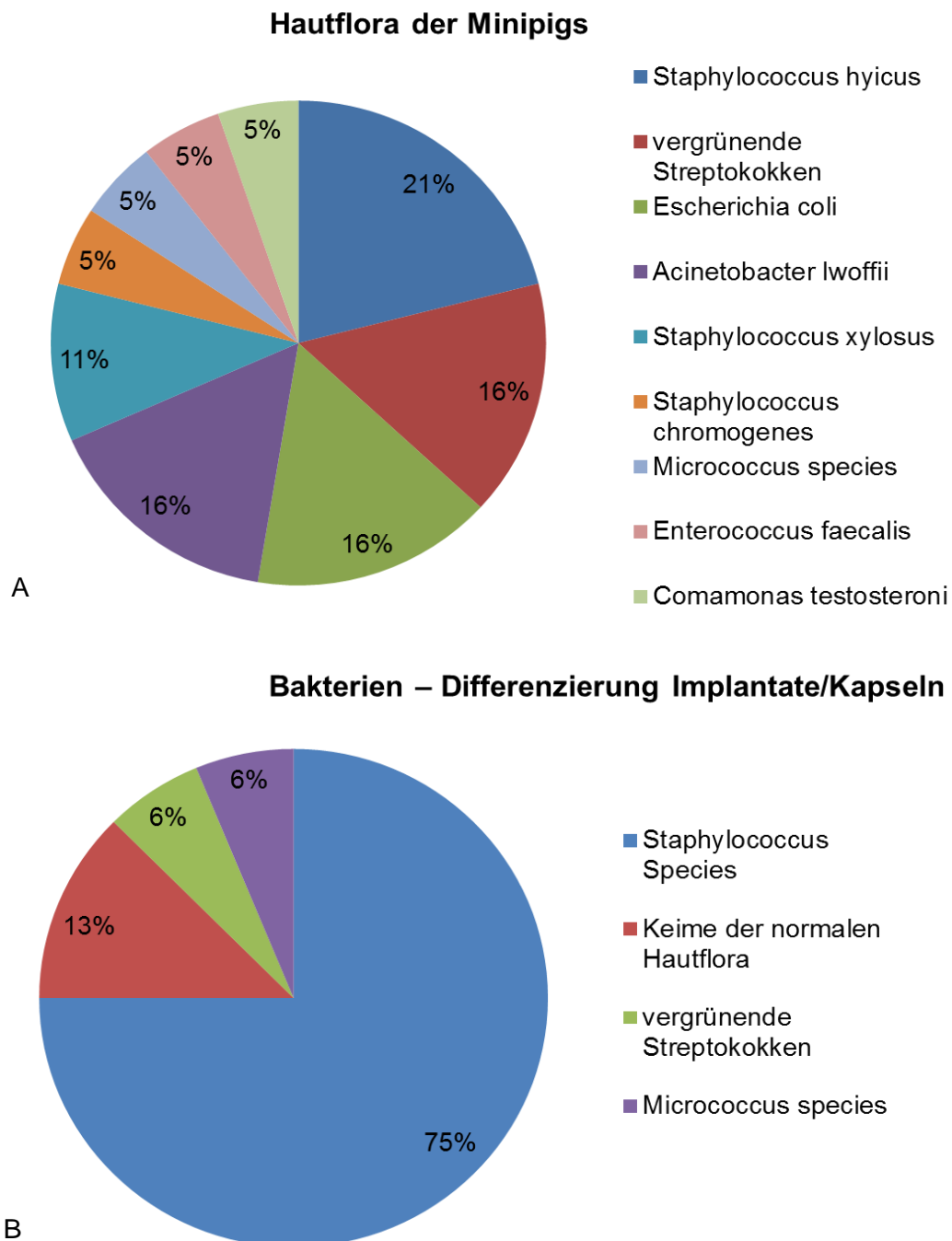


Abb. 16 (A) Häufigkeitsverteilung der Bakterien, die auf der Haut der Minipigs mittels der mikrobiologischen Abstriche vor Desinfektion des Operationsgebietes detektiert wurden.

(B) Häufigkeitsverteilung der Bakterien, die in Kapseln bzw. auf Implantatoberflächen gefunden wurden.

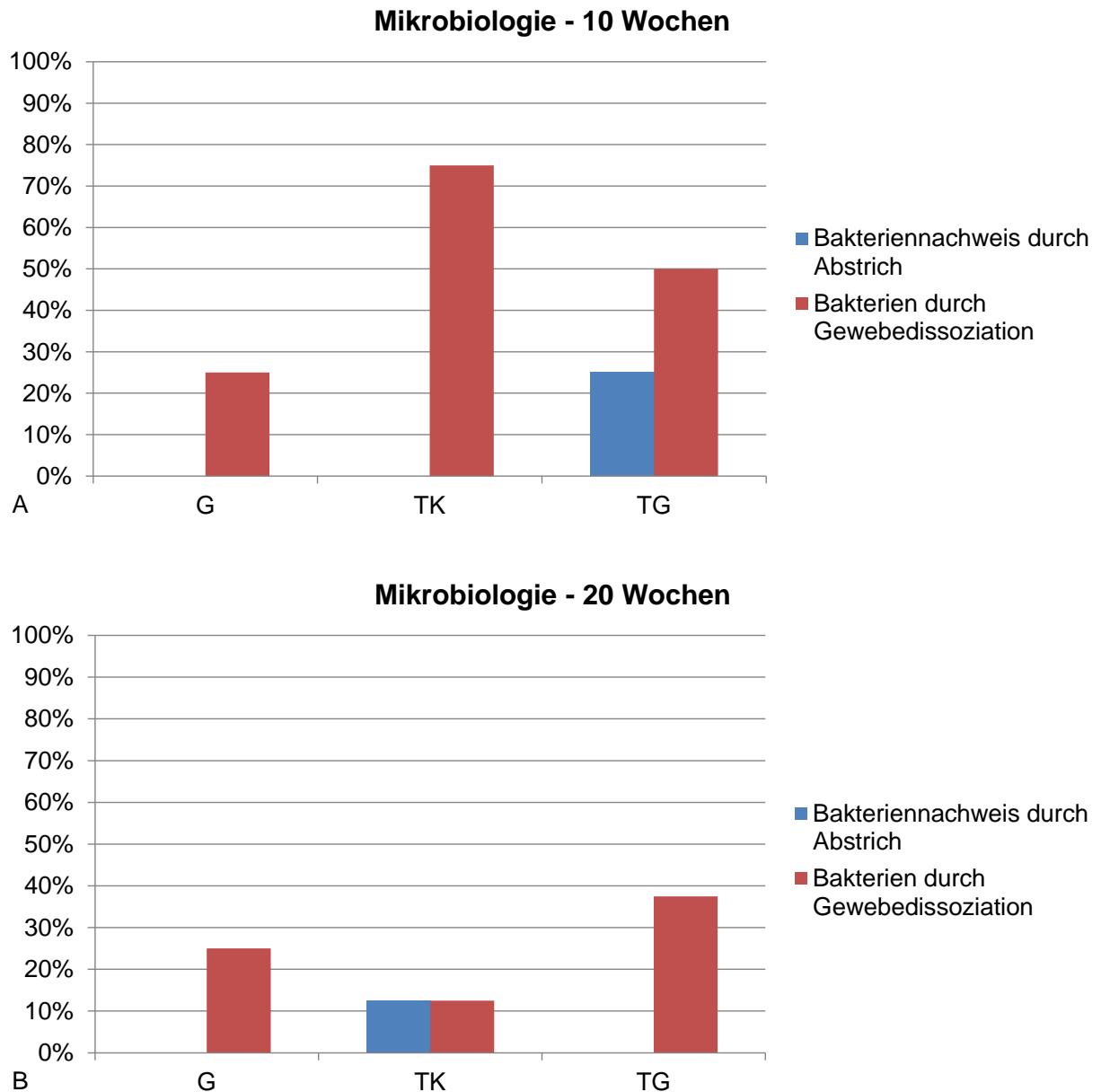


Abb. 17 (A) Mikrobiologie der Implantate/Kapseln nach 10 Wochen. In der 10-Wochen-Gruppe waren alle mikrobiologischen Abstriche von den kleintexturierten Implantaten negativ. Jedoch konnte in 3 von 4 (75 %) der dissoziierten Kapseln mäßiges Wachstum von *Staphylococcus lugdunensis* nachgewiesen werden. In 2 von 4 (50 %) der großtexturierten Implantatoberflächen konnte ein mäßiges Wachstum von *Staphylococcus xylosus* mit beiden Methoden und *Staphylococcus lugdunensis* nur durch die Methode der Gewebedissoziation bestimmt werden. *Staphylococcus hyicus* konnte bei 1 der 4 (25 %) Kapsel-Biopsien bei glatten Implantaten isoliert werden, wobei die Abstrichergebnisse alle negativ waren. G: glatt; TK: texturiert kleinporig; TG: texturiert großporig.

(B) Mikrobiologie der Implantate/Kapseln nach 20 Wochen. In der 20-Wochen-Gruppe konnte lediglich bei 1 der 8 (12,5 %) kleintexturierten Implantate durch die konventionellen Abstriche vereinzelt Wachstum von

Staphylococcus hyicus nachgewiesen werden. Dieselben Bakterien wurden in der fibrotischen Kapsel von diesem einen Implantat nach Gewebedissoziation gefunden. Zusätzlich konnte nur durch das Dissoziationsverfahren ein Wachstum von Staphylococcus xylosus nachgewiesen werden. Bei 3 der 8 (37,5 %) Gewebekapseln der großtexturierten Oberflächen waren Bakterien (Staphylococcus hyicus, Streptococcus viridans, Staphylococcus epidermidis) gewachsen. Alle mikrobiologischen Abstriche waren hierbei negativ. 2 von 8 (25 %) der fibrotischen Kapseln der glatten Implantate zeigten ein Bakterienwachstum (Staphylococcus capitis, Staphylococcus warneri) nach der Gewebedissoziation. Die mikrobiologischen Abstriche waren hierbei alle negativ. G: glatt; TK: texturiert kleinporig; TG: texturiert großporig.

Die mikrobiologischen Abstriche waren hierbei alle negativ. In der klinischen Untersuchung zeigten alle Implantate mit positivem Bakteriennachweis einen Baker Grad III. Insgesamt konnten deutlich mehr Bakterien mit dem Verfahren der Gewebedissoziation als durch den konventionellen Abstrich nachgewiesen werden.

3.6 Rasterelektronenmikroskopie

Die Rasterelektronenmikroskopie verbildlichte die unterschiedliche Architektur der drei verschiedenen Implantatoberflächen: glatt, texturiert kleinporig, texturiert großporig (Abb. 18, Abb. 19). Die Oberfläche der großtexturierten Implantate bestand aus Gipfeln und Tälern, die die Porenstruktur bildeten. Die kleintexturierten Implantate zeigten eine ähnliche Architektur jedoch in einer kleineren Ausfertigung. Die korrespondierenden bindegewebigen Kapseln wiesen einen komplementären Abdruck der Implantatoberfläche auf, was das Einwachsen der Zellen in die Implantatporen deutlich machte (Abb. 20, Abb. 21). Der Abdruck der Implantatoberfläche der beiden texturierten Implantate wurde im Verlauf zwischen 10 und 20 Wochen zunehmend deutlicher sichtbar (Abb. 20, Abb. 21 s. * und →). Dieser war bei den bindegewebigen Kapseln kleintexturierter Implantate noch deutlicher ausgeprägt als bei Kapseln großtexturierter Implantate. Die Oberfläche der glatten

Implantate stellte sich in der Rasterelektronenmikroskopie fast glatt dar. Hierbei konnten an manchen Stellen ca. 10 µm durchmessende Partikel und ca. 70 x 15 µm große irreguläre längliche Strukturen gesehen werden (Abb. 18 s. * und →). Passend zu den makroskopischen Beobachtungen konnten auch in der Rasterelektronenmikroskopie an manchen Implantaten, insbesondere in der 20-Wochen-Gruppe, Kluster von kristallinen Strukturen, die mit Kalzifizierungen vereinbar waren, beobachtet werden (Abb. 19 s. roter →). Auch hier konnte jedoch keine Tendenz zu einer bestimmten Oberflächenart festgestellt werden.

In der 20-Wochen-Gruppe konnte ein zunehmendes Einwachsen der Zellen in die Poren bei den klein- und großtexturierten Implantaten beobachtet werden (Abb. 18, Abb. 19 s. * und →). Dies korrelierte mit der Zunahme der Kapseldicke und des Baker Grades im Verlauf zwischen den beiden Gruppen. Insgesamt konnten größere Gewebeareale an der Oberfläche der kleintexturierten Implantate beobachtet werden als bei den großtexturierten (Abb. 18, Abb. 19 s. * und →). Hingegen konnten an der Oberfläche der glatten Implantate keine anhaftenden Zellen gesehen werden.

Implantatoberflächen - 10 Wochen

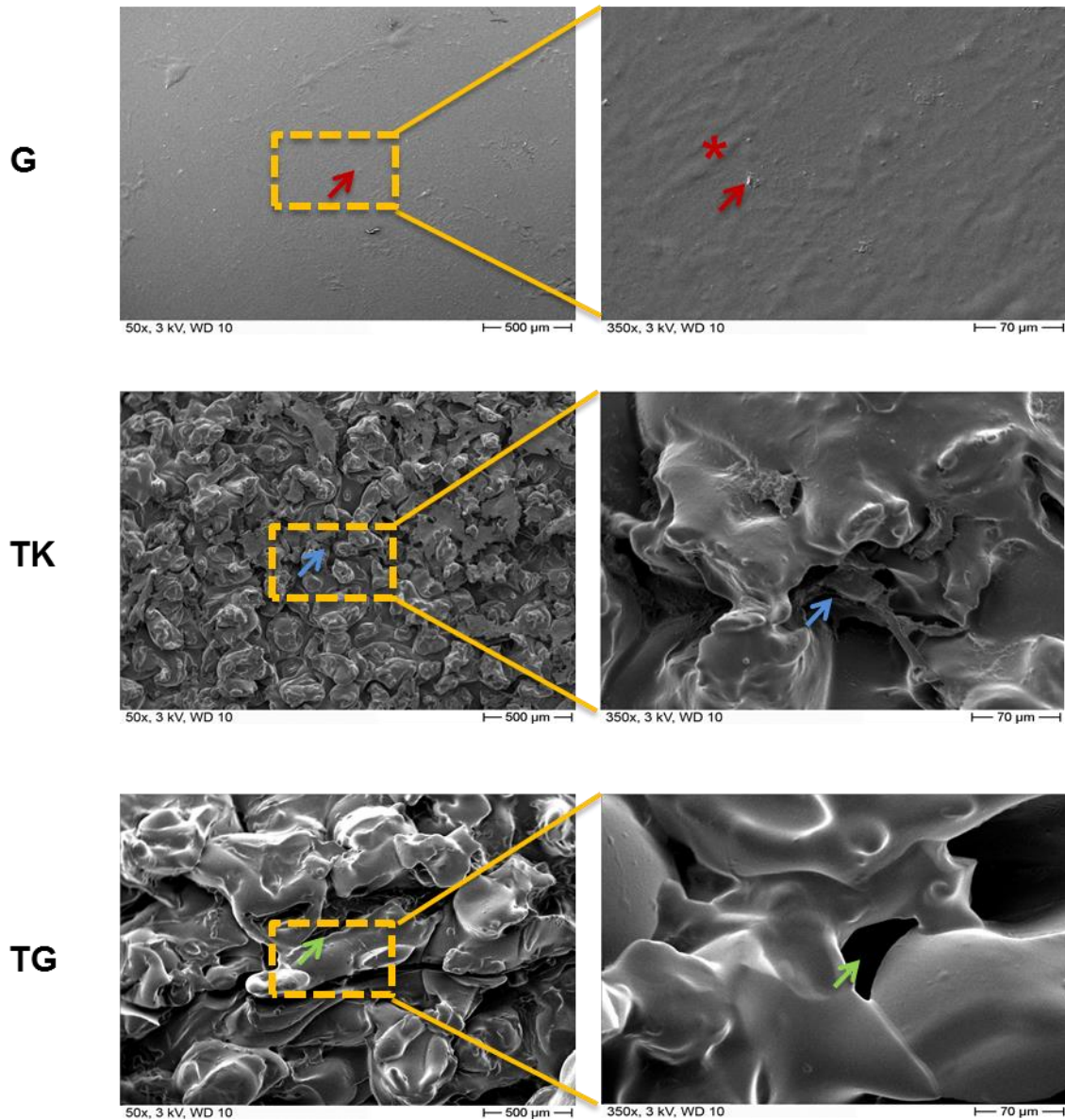


Abb. 18 Rasterelektronenmikroskopie der Implantatoberflächen nach 10 Wochen. Hierbei zeigt sich insgesamt eine geringere Zellularität in der 10-Wochen- als in der 20-Wochen-Gruppe bei den texturierten Implantatoberflächen. Das Gewebe ist weniger adhärent bei TG- (grüner Pfeil) als TK- (blauer Pfeil) Implantaten. Die glatte Implantatoberfläche ist nicht vollkommen glatt. Bei 350x Vergrößerung sieht man einzelne Partikel und Silikonauflagerungen (roter Pfeil). G: glatt; TK: texturiert kleinporig; TG: texturiert großporig. Linke Spalte: Vergrößerung 50x, Maßstab 500 μm; rechte Spalte: Vergrößerung 350x, Maßstab 70 μm.

Implantatoberflächen - 20 Wochen

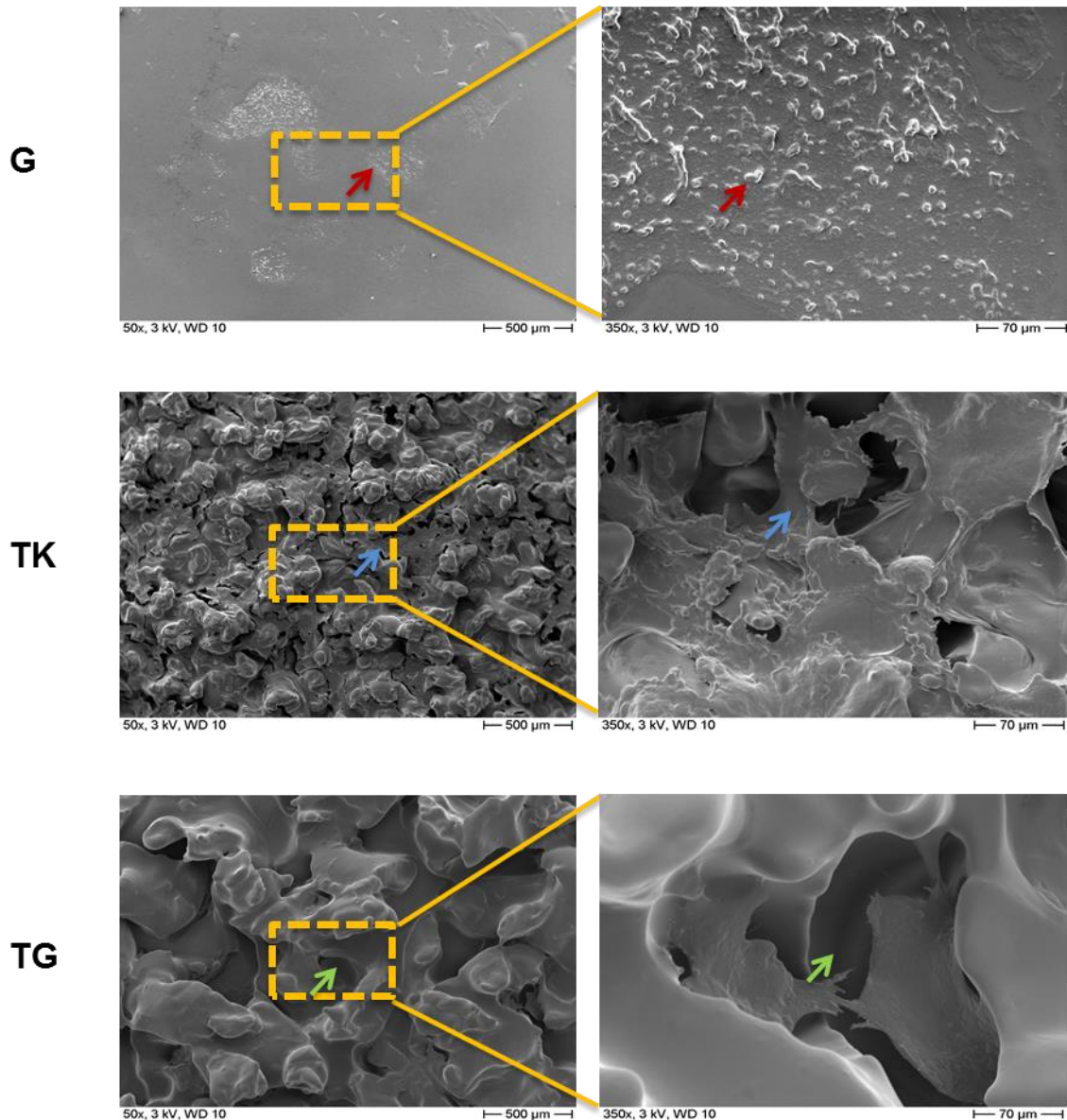


Abb. 19 Rasterelektronenmikroskopie der Implantatoberflächen nach 20 Wochen. Die Rasterelektronenmikroskopie verbildlicht die unterschiedliche Architektur der drei unterschiedlichen Implantatoberflächen: glatt, texturiert kleinporig, texturiert großporig. Die Oberfläche der großtexturierten Implantate besteht aus Gipfeln und Tälern, die die Porenstruktur bilden. Die kleintexturierten Implantate zeigen eine ähnliche Architektur jedoch in einer kleineren Ausfertigung. Passend zu den makroskopischen Beobachtungen (Abb. 13) konnten auch hier an manchen Implantaten, insbesondere in der 20-Wochen-Gruppe kristalline Strukturen, die mit Kalzifizierungen vereinbar waren, beobachtet werden (roter Pfeil). Auch hier konnte jedoch keine Tendenz zu einer bestimmten Oberflächenart festgestellt werden. In der 20-

Ergebnisse

Wochen-Gruppe wurde ein zunehmendes Einwachsen der Zellen in die Poren bei den klein- und großtexturierten Implantaten beobachtet (blauer und grüner Pfeil). Hingegen konnten an der Oberfläche der glatten Implantate keine anhaftenden Zellen festgestellt werden. Dies korrelierte mit der Zunahme der Kapseldicke und des Baker Grades im Verlauf zwischen den beiden Gruppen. Insgesamt wurden größere Gewebeareale an der Oberfläche der kleintexturierten Implantate beobachtet als bei den großtexturierten. Linke Spalte: Vergrößerung 50x, Maßstab 500 µm; rechte Spalte: Vergrößerung 350x, Maßstab 70 µm. G: glatt; TK: texturiert kleinporig; TG: texturiert großporig.

Kapselgewebe - 10 Wochen

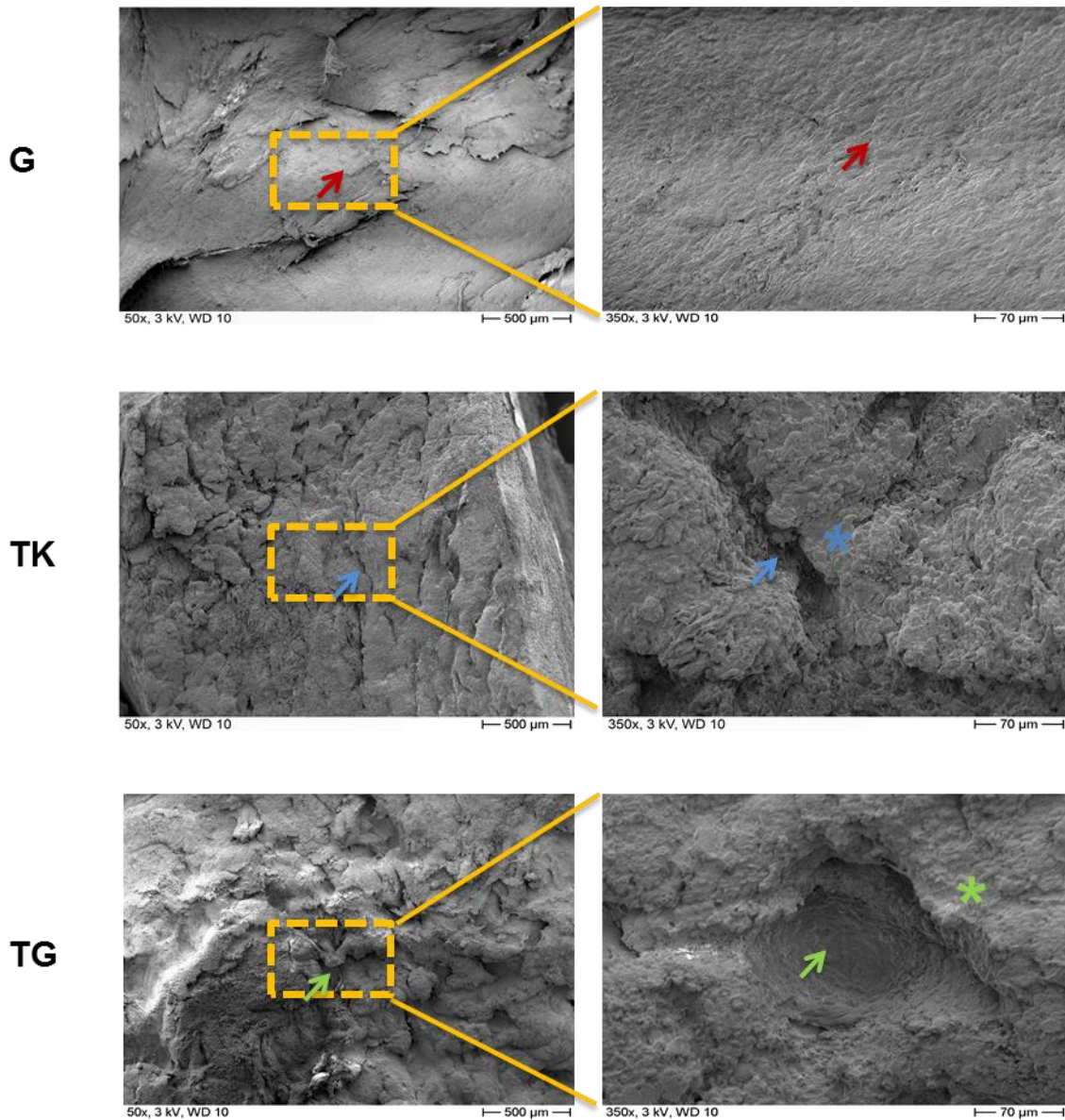


Abb. 20 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen der Implantat zugewandten Seiten der fibrösen Kapseln der 3 Implantatarten nach 10 Wochen. In den korrespondierenden bindegewebigen Kapseln ist bereits ein komplementärer Abdruck der Implantatoberfläche mit Höhen (TK: blauer Stern; TG: grüner Stern) und Tiefen (TK: blauer Pfeil; TG: grüner Pfeil) erkennbar. Dieser verdeutlicht das Einwachsen der Zellen in die Implantatporen. Im Vergleich zu den texturierten Oberflächen zeigt das Kapselgewebe der glatten Implantate eine überwiegend ebene Fläche ohne poröse Strukturzeichen (roter Pfeil). Linke Spalte: Vergrößerung 50x, Maßstab 500 µm; rechte Spalte: Vergrößerung 350x, Maßstab 70 µm. G: glatt; TK: texturiert kleinporig; TG: texturiert großporig.

Kapselgewebe - 20 Wochen

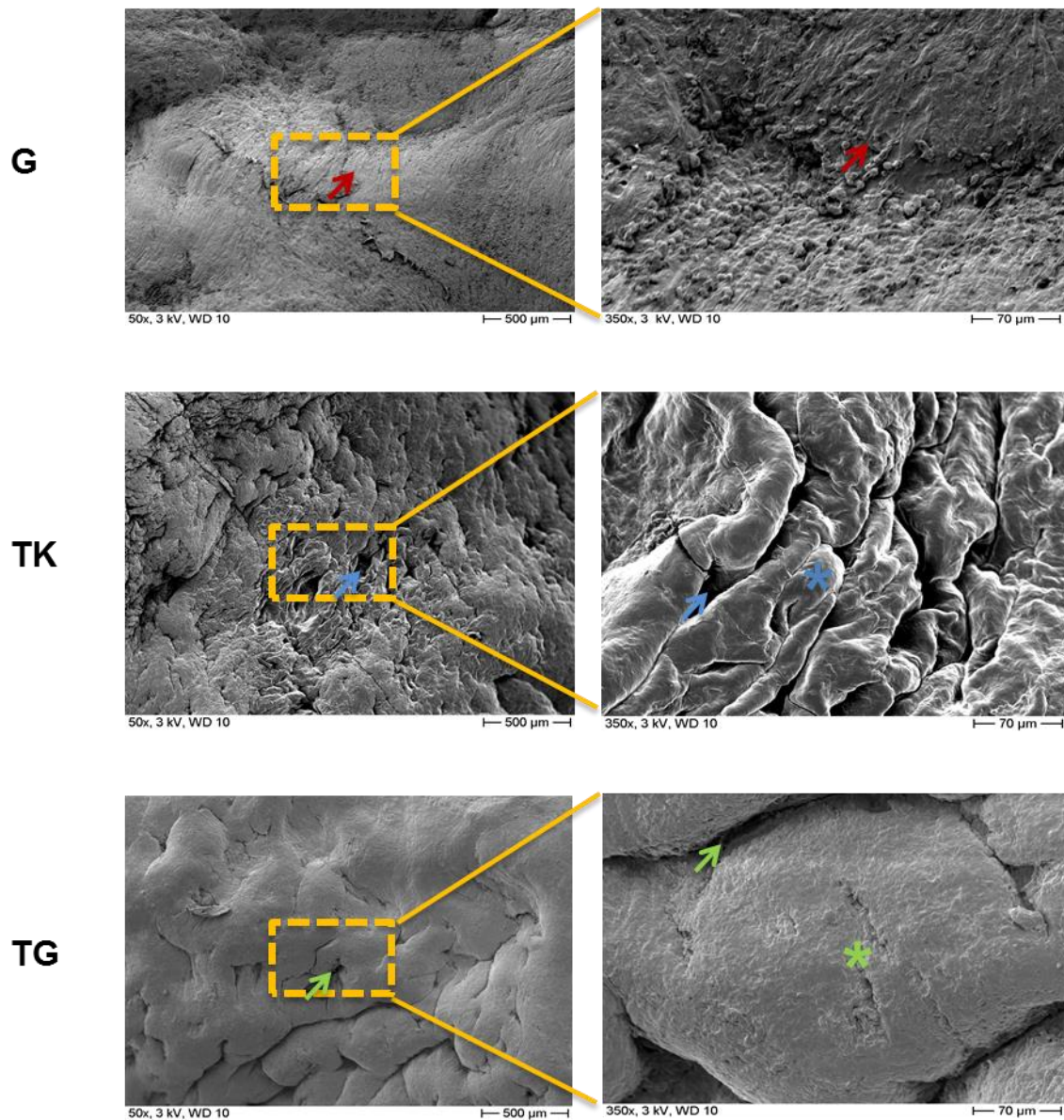


Abb. 21 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen der Implantat zugewandten Seiten der fibrösen Kapseln der 3 Implantatarten nach 20 Wochen. Die korrespondierenden bindegewebigen Kapseln weisen einen zunehmend deutlichen komplementären Abdruck der Implantatoberfläche mit Höhen (TK: blauer Stern; TG: grüner Stern) und Tiefen (TK: blauer Pfeil; TG: grüner Pfeil) auf. Dieses verdeutlicht das fortschreitende Einwachsen der Zellen in die Implantatporen. Bei TK-Kapseln ist der komplementäre Abdruck noch deutlicher ausgeprägt als bei TG-Kapseln. Im Vergleich zu den texturierten Oberflächen zeigt das Kapselgewebe der glatten Implantate eine ebene Fläche ohne poröse Strukturzeichen (roter Pfeil). Linke Spalte: Vergrößerung

50x, Maßstab 500 µm; rechte Spalte: Vergrößerung 350x, Maßstab 70 µm. G: glatt; TK: texturiert kleinporig; TG: texturiert großporig.

3.7 Histologie

3.7.1 Kapseldicke

Im Vergleich zwischen der 10- und 20-Wochen-Gruppe nahm die Kapseldicke bei allen drei Implantatoberflächen in der 20-Wochen-Gruppe signifikant zu. Die insgesamt erhöhte Kapseldicke im zeitlichen Verlauf bestätigte die klinischen Daten, bei denen ebenfalls eine Zunahme des Schweregrades der Kapselkontraktur nach Baker zwischen der 10- und 20-Wochen-Gruppe beobachtet wurde. Hingegen konnten im Vergleich zwischen den 3 unterschiedlichen Implantatoberflächen in der 10-Wochen-Gruppe keine signifikanten Unterschiede der Kapseldicke festgestellt werden. Dabei betrug die Kapseldicke der G-Implantate im Mittel \pm Standardabweichung $1,7 \text{ mm} \pm 0,5$, der TK-Implantate $1,9 \text{ mm} \pm 0,4$ und der TG-Implantate $2,0 \text{ mm} \pm 0,5$. Im Gegensatz dazu konnten signifikante Unterschiede in der Kapseldicke zwischen den unterschiedlichen Implantatoberflächen in der 20-Wochen-Gruppe festgestellt werden. Die signifikant dickste Kapsel bildete sich mit durchschnittlich $3,5 \text{ mm} \pm 0,7$ um großtexturierte Implantate (TG) herum, das wiederum gut mit den Daten der biomechanischen Analyse korrelierte. Bei den kleintexturierten Implantaten (TK) fiel eine große Variabilität in der Kapseldicke auf (Abb. 22). Der Unterschied in der Kapseldicke zwischen den kleintexturierten ($2,8 \text{ mm} \pm 1,0$) und glatten Implantaten ($2,5 \text{ mm} \pm 0,6$) war nicht statistisch signifikant.

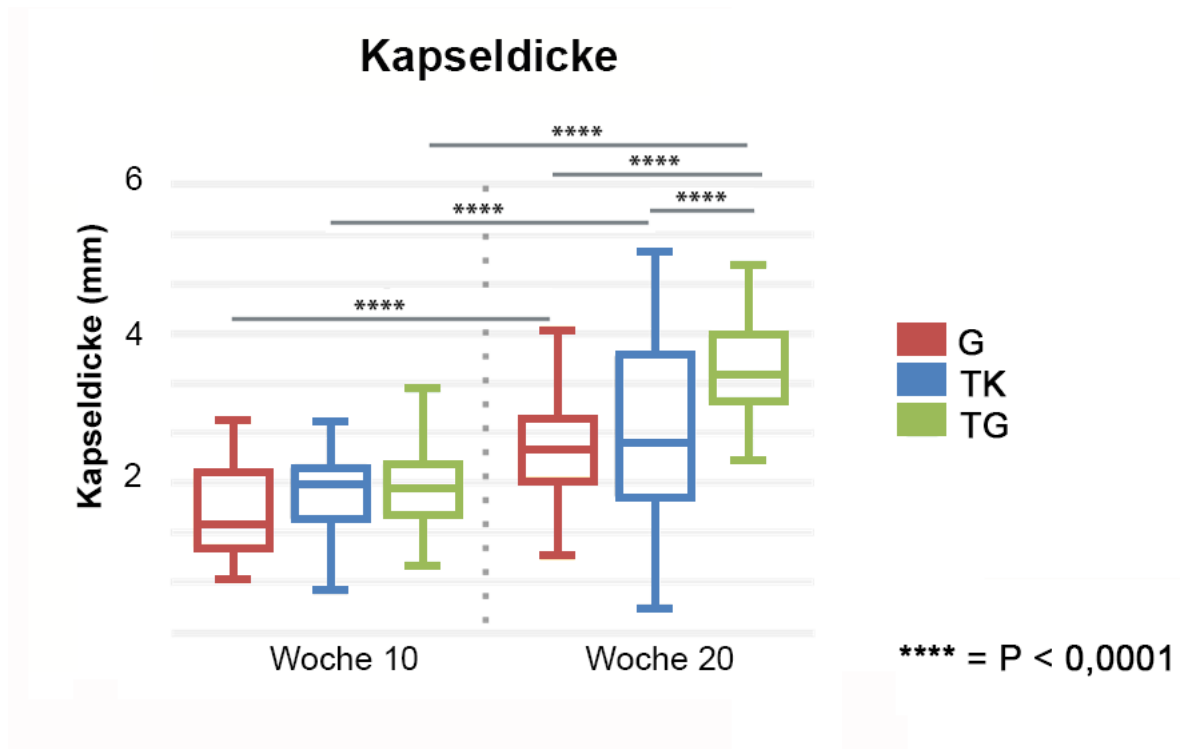


Abb. 22 Das Kastendiagramm zeigt die Dicke der fibrotischen Kapseln nach 10- und 20-Wochen-Implantation. Nach 10-wöchiger Implantationsperiode zeigten die Mittelwerte \pm Standardabweichung der Kapseldicke der G-, TK- und TG-Implantate keinen signifikanten Unterschied (G: 1,7 mm \pm 0,5; TK: 1,9 mm \pm 0,4 TG: 2,0 mm \pm 0,5). Nach 20 Wochen stieg die Kapseldicke aller Kapseln statistisch signifikant an (G-Kapseln: 2,5 mm \pm 0,6; TK 2,8 mm \pm 1,0, TG-Kapseln 3,5 mm \pm 0,7). In der 20-Wochen-Gruppe waren die TG-Kapseln signifikant am dicksten, während kein signifikanter Unterschied zwischen G- und TK-Kapseln gefunden werden konnte.

3.7.2 Morphologie

10-Wochen-Gruppe

Die Kollagenfasern stellten sich in der Masson-Trichrom-Goldner-Färbung grün, die Zellkerne schwarz, die Muskulatur und Zytoplasma rot dar. Der Kollagenfasergehalt war in den Kapseln um glatte Implantate herum nach 10 Wochen am geringsten und bei den kleintexturierten Implantaten am höchsten (s. grün gefärbte Areale in Abb. 23

A-B). Die großtexturierten Implantate lagen bezüglich des Kollagenfasergehaltes in der Mitte zwischen glatten und kleintexturierten Implantaten. Die Anlagerung der Kollagenfasern war bei den glatten Implantaten überwiegend parallel und bei den großtexturierten Implantaten irregulär zu unterschiedlichen Seiten ausgerichtet (s. grün gefärbte Areale in Abb. 23 A,C). Hierbei zeigte sich bei den kleintexturierten Implantaten ein gemischtes Bild aus parallel und irregulär angeordneten Kollagenfasern (s. grün gefärbte Areale in Abb. 23 B). In der implantatnahen Kapselschicht konnte bei allen Implantaten ein insgesamt zellulär geprägtes Bild beobachtet werden (blaue Rechtecke in Abb. 23 A-C). Dabei konnten in der implantatnahen Schicht lediglich bei den großtexturierten Implantaten einzelne Kollagenfasern beobachtet werden.

20-Wochen-Gruppe

Nach 20 Wochen nahm der Kollagenfasergehalt bei allen drei Implantatarten zu (s. grün gefärbte Areale in Abb. 23). Im Gegensatz zu der 10-Wochen-Gruppe zeigten nach 20 Wochen die Kapselproben der glatten Implantate den höchsten Gehalt an Kollagenfasern (grün gefärbte Areale in Abb. 23 D). Die parallele Anordnung zu der Implantatoberfläche kam noch deutlicher zum Vorschein. Die Fasern waren insbesondere im oberen implantatfernen Kapseldrittel sehr dick, dicht aneinander gelagert und nur von wenigen Zellen durchsetzt. Im Gegensatz dazu bildeten die klein- und großtexturierten Kapseln ein Netzwerk an irregulär und diskontinuierlich angeordneten Kollagenfasern. Ähnlich wie bei den glatten Implantaten nahm die Dichte der Kollagenfasern von implantatnah zu implantatfern zu und die Zellularität ab (Abb. 23 D-F). Bei den kleintexturierten Implantaten war die Dicke der Kollagenfasern am geringsten, gefolgt von großtexturierten Implantaten und bei den

glatten am größten (s. grüne Areale in Abb. 23 D-F). Auch in der 20-Wochen-Gruppe war der zelluläre Anteil in der implantatnahen Schicht dominant (s. rote Areale in Abb. 23 D-F).

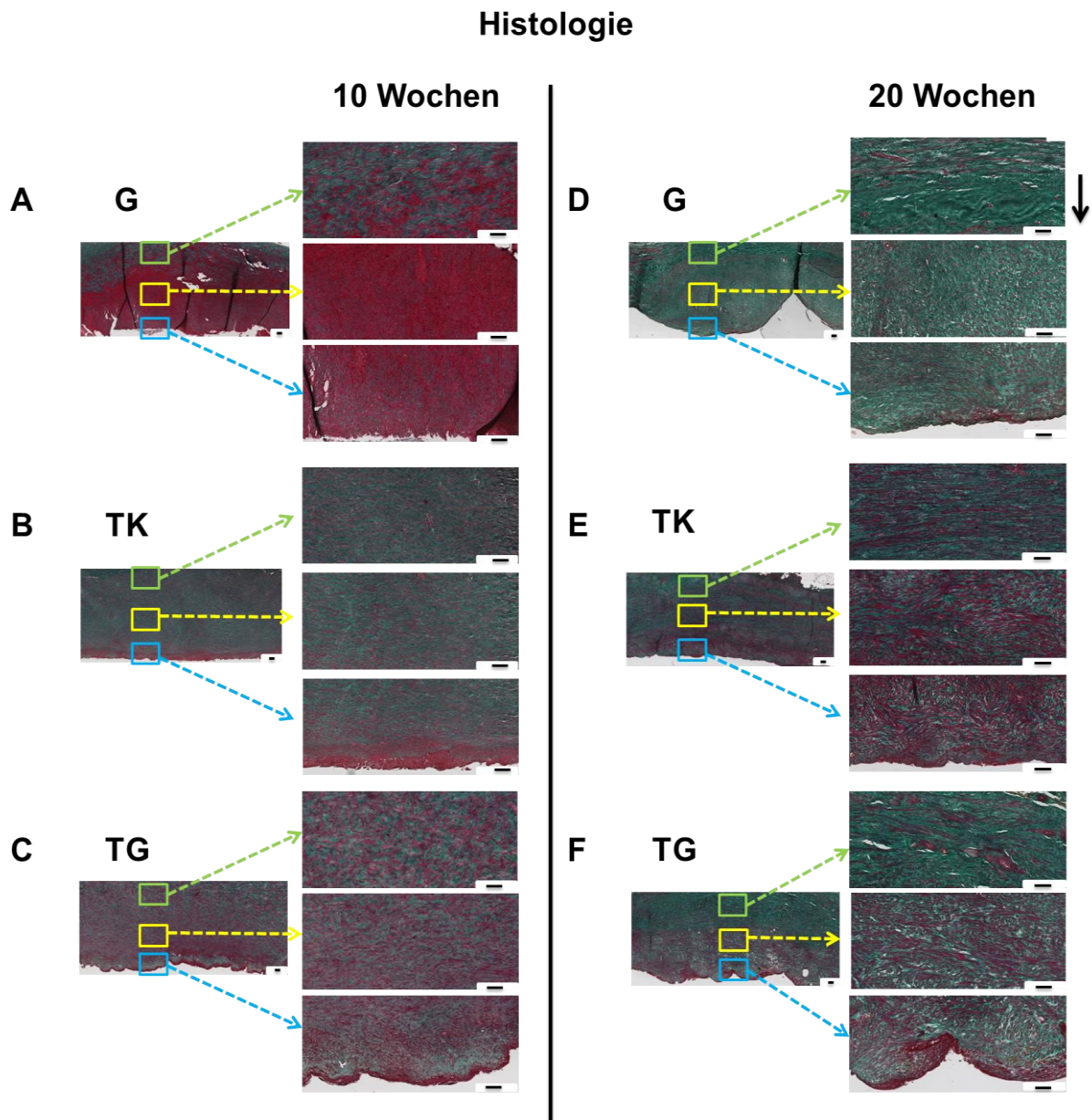


Abb. 23 Repräsentative Aufnahmen der histologischen Schnitte der G-, TK- und TG-Kapseln in der Masson-Trichrom-Goldner-Färbung nach 10 (A-C) und 20 (D-F) Wochen. Die Kollagenfasern stellten sich in der Masson-Trichrom-Goldner-Färbung grün, die Zellkerne schwarz, die Muskulatur und Zytoplasma rot, dar. Der

schwarze Pfeil in der Abbildung rechts oben zeigt auf die implantatnahe Seite. Linksseitig in der Abbildung sind die Übersichtsaufnahmen in 4x Vergrößerung dargestellt. Die Rechtecke weisen auf die 3 Schichten innerhalb der Kapsel hin: blaues Rechteck - implantatnahe Schicht, gelbes Rechteck - mittlere Schicht, grünes Rechteck - implantatferne Schicht. Die Morphologie der jeweiligen Schichten ist in einer 20x Vergrößerung rechtsseitig zu sehen. Maßstab 100 µm. G: glatt; TK: texturiert kleinporig; TG: texturiert großporig.

A-C Nach 10 Wochen wurde in den G-Kapseln die geringste Akkumulation von Kollagen (s. grün gefärbte Areale in A) in der gesamten Kapseldicke gefunden. Im Gegensatz dazu zeigten die TK-Kapseln die höchste Akkumulation (s. grün gefärbte Areale in B). Die Kollagenfasern waren bei den G-Kapseln parallel und bei den TG-Kapseln irregulär zur Implantatoberfläche hin angeordnet (A, C). Die TK-Kapseln zeigten ein gemischtes Muster von teils parallel und teils irregulär angeordneten Kollagenfasern (B). Die Kollagenfasern waren überwiegend in der mittleren und implantatfernen Schicht lokalisiert (grünes und gelbes Rechteck). Die implantatnahe Schicht war vom zellulären Bild geprägt (blaues Rechteck).

D-F Insgesamt zeigten alle Kapseln eine Zunahme des Kollagengehaltes (s. grün gefärbte Areale in D-F). Die Kollagenfasern stellten sich dicker und prominenter dar als in der 10-Wochen-Gruppe. Im Gegensatz zum 10-Wochen-Zeitpunkt zeigten die G-Kapseln den höchsten Gehalt an parallel angeordneten Kollagenfasern in der gesamten Kapsel. Ferner konnte die parallele Anordnung der Kollagenfasern in der implantatfernen Schicht bei allen Kapseln beobachtet werden. Die implantatnahe und mittlere Schicht waren hingegen bei TG-Kapseln weiterhin vom irregulären Muster der Kollagenfaseranordnung geprägt. Die TK-Kapseln zeigten in der mittleren und implantatnahen Schicht weiterhin ein Mischbild. Die Dichte der Kollagenfasern stieg mit zunehmenden Abstand von der implantatnahen Seite.

Allerdings nahm der Kollagengehalt bei allen drei Implantatarten, insbesondere jedoch bei den großtexturierten Implantaten, in der o. g. Schicht im Vergleich zu der 10-Wochen-Gruppe deutlich zu (Abb. 23).

3.8 Immunhistochemie

10-Wochen-Gruppe

Wie bereits in der Masson-Trichrom-Goldner-Färbung beobachtet, in der die Kollagenfasern grün und die Zellen rot dargestellt wurden, zeigten die Kapseln um

glatte Implantate nach 10 Wochen den geringsten und die kleintexturierten Kapseln den höchsten Gehalt an Kollagen Typ I. Interessanterweise wurde bei den kleintexturierten Kapseln weniger Kollagen Typ I detektiert als die Gesamtmenge an Kollagen in der Masson-Trichrom-Goldner-Färbung vermuten ließ. Wahrscheinlich bestand das restliche Kollagengewebe aus einem anderen Kollagen Typ, wie z. B. Kollagen Typ III [17].

Andererseits zeigte die α -SMA-Färbung einen gegensätzlichen Trend. Die Kapseln glatter Implantate hatten die höchste Konzentration, gefolgt von Kapseln großtexturierter Implantate. Die geringste Konzentration an α -SMA wurde in den Kapseln kleintexturierter Implantate beobachtet.

Integrin- β 1, das eine wichtige Rolle bei Zelladhäsionen spielt [33, 58, 96, 97], war nach 10 Wochen interessanterweise bei den G-Kapseln an der implantatnahen Seite am stärksten konzentriert, während bei den TK-Kapseln die höchste Konzentration in der mittleren und bei TG-Kapseln in der implantatfernen Schicht zu finden war (Abb. 24 J-L).

Die Expression von Osteopontin, das an der Regulation der pathologischen Mineralisation beteiligt ist [65], wurde ebenfalls evaluiert. Lediglich in den Kapseln der kleintexturierten Implantate konnte an isolierten Arealen eine Osteopontin-Expression festgestellt werden. Bei den Kapselproben der glatten und großtexturierten Implantate wurde keine Osteopontin-Expression beobachtet.

Immunhistochemie – 10 Wochen

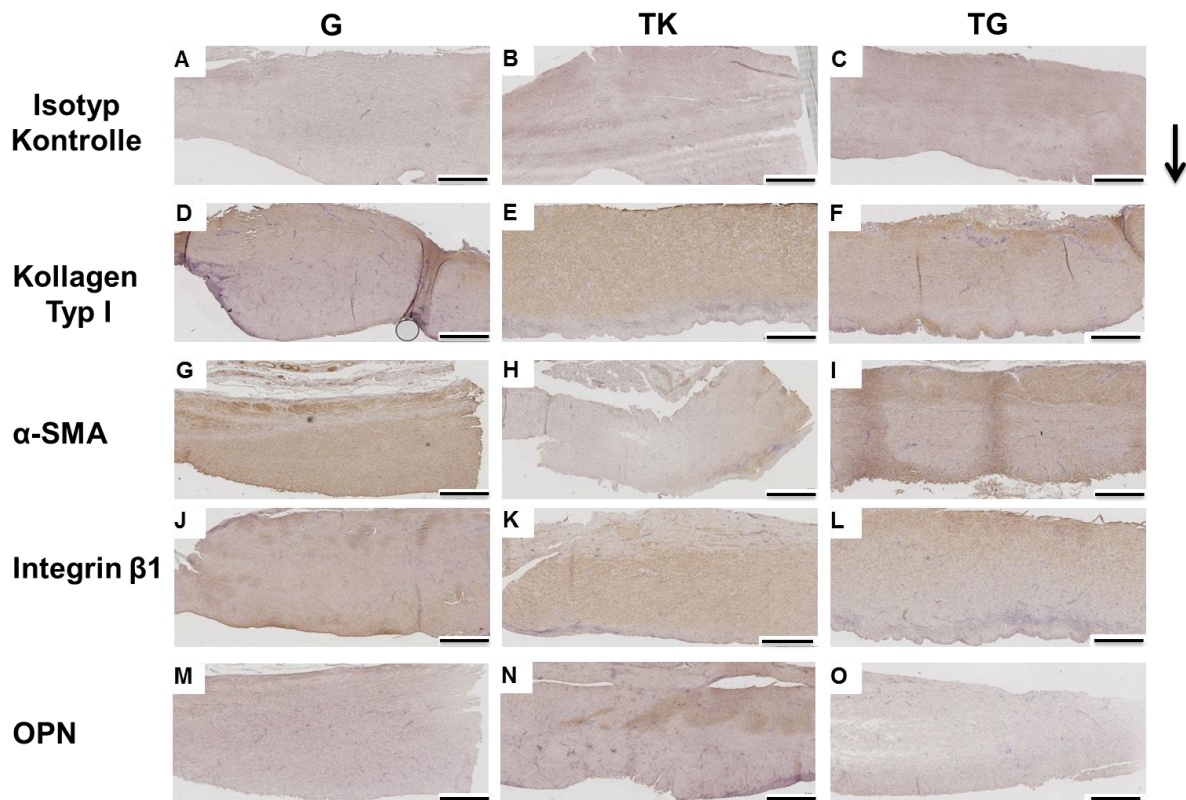


Abb. 24 Repräsentative Aufnahmen der immunhistochemischen Färbungen für die Proteinexpression in den Kapseln der 10-Wochen-Gruppe. Die braun gefärbten Areale stehen für die jeweilige Proteinexpression. Der schwarze Pfeil oben rechts in der Abbildung zeigt zur implantatnahen Seite. Die Kapseln der glatten Implantate zeigten die geringste Expression von Kollagen Typ I und die kleintexturierten die höchste. Die Antikörperfärbung für α -SMA zeigte einen gegenläufigen Trend. Hier zeichnete sich die höchste α -SMA-Expression in den G-Kapseln, gefolgt von TG-Kapseln. Die TK-Kapseln zeigten die geringste Konzentration an α -SMA. Integrin- β 1 war interessanterweise bei den G-Kapseln an der implantatnahen Seite am stärksten konzentriert, während bei den TK-Kapseln die höchste Konzentration in der mittleren und bei TG-Kapseln in der implantatfernen Schicht zu finden war. Eine Osteopontin-Expression wiesen lediglich an isolierten Arealen TK-Kapseln auf. In G- und TG-Kapseln konnte keine Osteopontin-Expression gefunden werden. Vergrößerung 4x, Maßstab 1 mm. G: glatt; TK: texturiert kleinporig; TG: texturiert großporig.

20-Wochen-Gruppe

Wie bereits beschrieben nahm der Kollagengehalt im Verlauf von 10 zu 20 Wochen in allen Kapseln zu. Allerdings konnte im Vergleich zu der 10-Wochen-Gruppe bei allen drei Implantat-Modellen nach 20 Wochen Kollagen Typ I an der Kapsel-Implantat-Kontaktfläche nachgewiesen werden. Während der Kollagengehalt stieg, verminderte sich im Verlauf die α -SMA-Expression bei G- und stieg bei TK- und TG-Implantaten. Großtexturierte Implantate zeigten nun die höchste Expression an α -SMA, die in der ganzen Kapsel verstreut war. Die Areale ohne α -SMA-Expression waren klein und ebenfalls schichtenübergreifend in der Kapsel lokalisiert. Im Gegensatz dazu zeigten glatte und kleintexturierte Implantate eine weniger intensive Ausprägung von α -SMA in der gesamten Kapsel. Die betroffenen Areale waren dabei deutlich kleiner als bei den großtexturierten Implantaten. Allerdings war die höchste Konzentration bei den kleintexturierten Implantaten an der Kapsel-Implantat-Kontaktfläche und bei den glatten Implantaten in der mittleren Kapselschicht lokalisiert. Nach 20 Wochen war insgesamt sowohl die α -SMA- als auch die Kollagen Typ I Expression bei G-Implantaten am geringsten, gefolgt von TK-Implantaten und bei TG-Implantaten am höchsten. Das Integrin- β 1-Ausprägungsmuster blieb bei den glatten und großtexturierten Implantaten im Verlauf unverändert. Jedoch stieg die Integrin- β 1-Expression bei den kleintexturierten Implantaten in allen Kapselschichten, insbesondere jedoch der Kapsel-Implantat-Kontaktfläche deutlich an.

In der 20-Wochen-Gruppe zeigte keine der Kapselproben bis auf wenige kleine Areale in der mittleren Schicht der großtexturierten Kapseln eine signifikante Osteopontin-Expression.

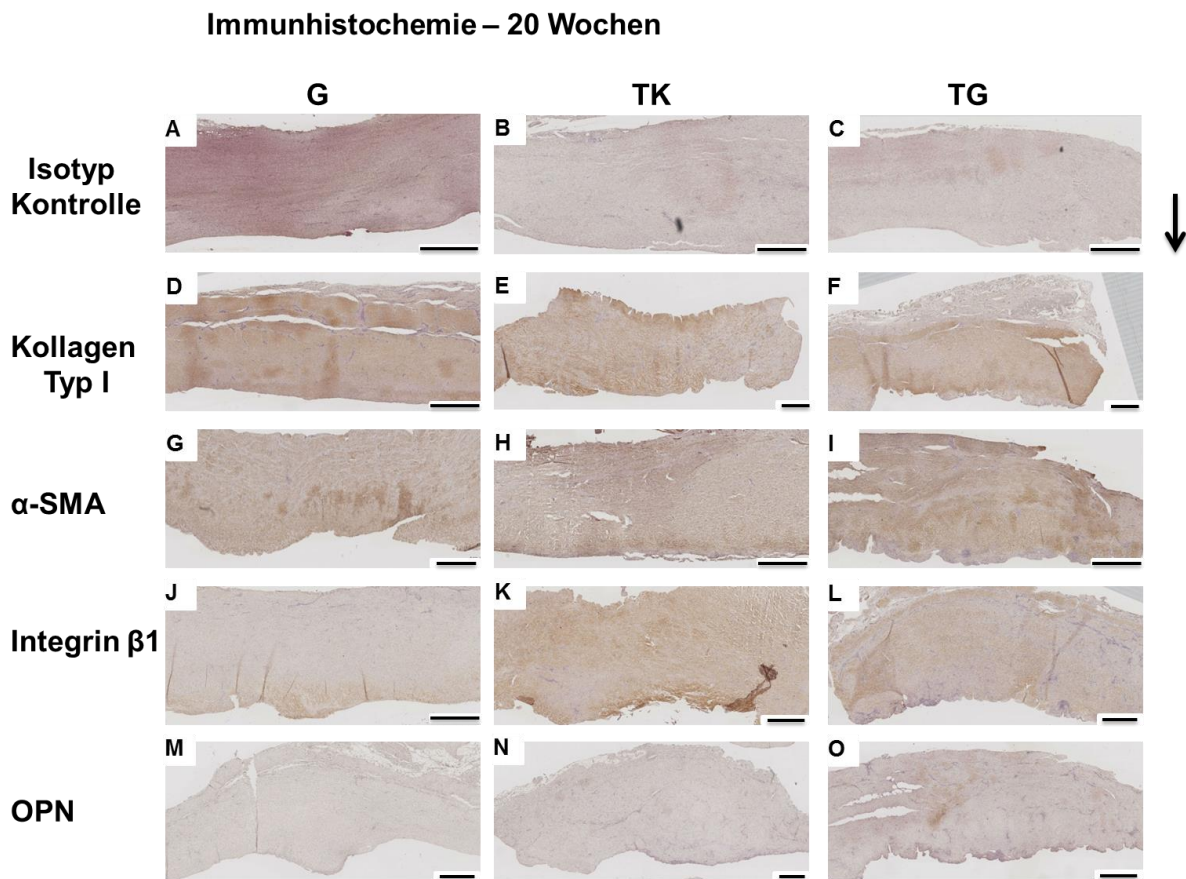


Abb. 25 Repräsentative Aufnahmen der immunhistochemischen Färbungen für die Proteinexpression in den Kapseln der 20-Wochen-Gruppe. Die braun gefärbten Areale stehen für die jeweilige Proteinexpression. Der schwarze Pfeil oben rechts in der Abbildung zeigt zur implantatnahen Seite. Kollagen Typ I wurde bei allen Implantattypen an der implantatnahen Seite detektiert. Die Expression von α -SMA nahm bei G-Implantaten ab und bei TK- und TG-Implantaten zu. Kapseln der großtexturierten Implantate zeigten die höchste Expression von α -SMA. Die Areale waren in der ganzen Kapsel zerstreut. Im Gegensatz dazu zeigten die Kapseln der glatten und kleintexturierten Implantate eine geringere Expression von α -SMA. Diese konzentrierte sich, vor allem bei den kleintexturierten Implantaten an der implantatnahen Seite. Das Integrin- β 1-Expressionsmuster blieb relativ unverändert im Verlauf zwischen 10 und 20 Wochen bei glatten und großtexturierten Kapseln. Bei den kleintexturierten Kapseln stieg die Integrin- β 1-Expression jedoch deutlich an der implantatnahen Seite an. In der 20-Wochen-Gruppe konnte in keiner der Kapseln bis auf wenige kleine Areale in der mittleren Schicht der großtexturierten Kapseln eine deutliche Osteopontin-Expression nachgewiesen werden. Vergrößerung 4x, Maßstab 1 mm. G: glatt; TK: texturiert kleinporig; TG: texturiert großporig.

3.9 Biomechanik

Die biomechanische Untersuchung zeigte, dass die untersuchten Silikonimplantate vor und nach Implantation intakt und verformbar waren. Vor der Implantation hatten die TK-Implantate im Mittel signifikant die höchste Steifigkeit ($132,7 \text{ kPa} \pm 48,1$ Standardabweichung), gefolgt von TG-Implantaten ($88,6 \pm 26,3 \text{ kPa}$), während die G-Implantate die geringste Steifigkeit ($57,9 \pm 10,5 \text{ kPa}$) aufwiesen (Abb. 26 A). Der Unterschied zwischen G- und TK-Implantaten vor Implantation war statistisch signifikant. Auffällig war eine große Streubreite bei TK-Implantaten mit der größten Standardabweichung. Nach 20 Wochen Implantation verminderte sich im Mittel die Steifigkeit aller Implantate bei G-Implantaten um $17,7 \text{ kPa}$, bei TG-Implantaten um $35,7 \text{ kPa}$ und TK-Implantaten um $45,6 \text{ kPa}$. Dabei wiesen die TK-Implantate nach wie vor die höchste Steifigkeit ($87,1 \pm 8,8 \text{ kPa}$) auf, gefolgt von TG- ($51,0 \pm 2,5 \text{ kPa}$) und G-Implantaten ($40,3 \pm 6,4 \text{ kPa}$). Die größten Unterschiede konnten nach 20 Wochen zwischen den G- und TK-Implantaten beobachtet werden (Abb. 26 A). Der Elastizitätsmodul der bindegewebigen Kapseln konnte aufgrund der irregulären Oberflächenstruktur nicht bestimmt werden. In diesem Zusammenhang wurde ein Diagramm zur Darstellung der Kraft versus Deformation angefertigt, um eine Vorstellung von der Steifigkeit zu bekommen. Einhergehend mit den Steifigkeitsdaten der explantierten Implantate hatten die Kapseln glatter Implantate die geringste Steifigkeit. Die Kapseln großtexturierter Implantate zeigten die höchste Steifigkeit. Dies korrelierte mit der signifikant höchsten Kapseldicke der TG-Implantate in der Histologie nach 20 Wochen. Die Steifigkeit der Kapseln der kleintexturierten Implantate lag zwischen der der G- und TG-Implantate. Die deutlich geringere

Kapseldicke der G- und TK-Implantate korrelierte ebenfalls mit der geringsten Steifigkeit der Kapseln (Abb. 22, Abb. 26).

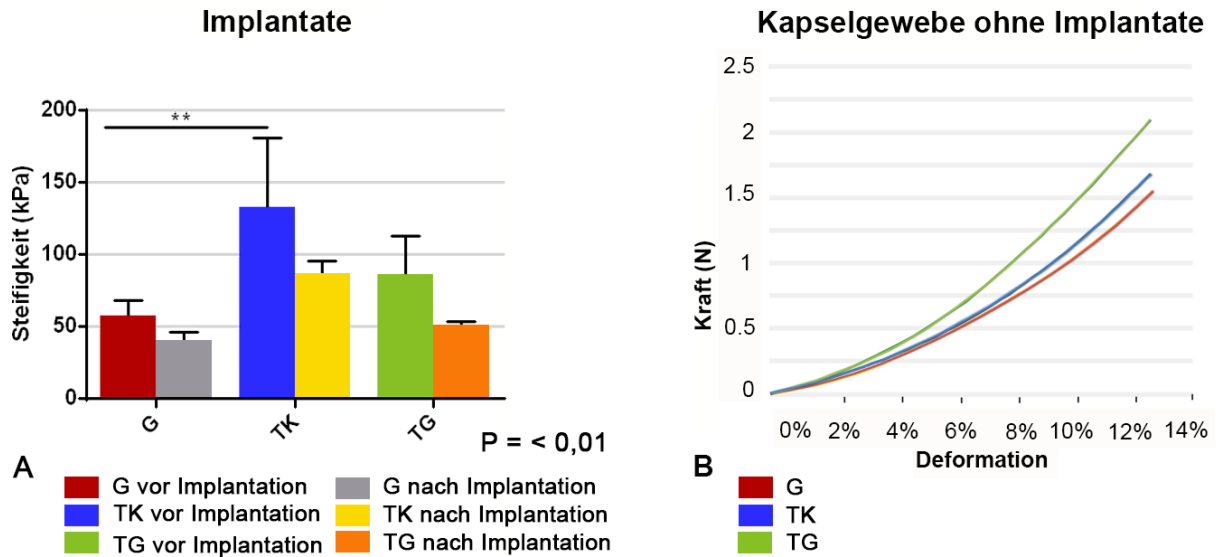


Abb. 26 (A) Das Balkendiagramm zeigt die Steifigkeit der Implantate vor Implantation und nach 20-wöchiger Implantation. Vor der Implantation hatten die TK-Implantate im Vergleich zu G-Implantaten signifikant die höchste Steifigkeit, gefolgt von TG-Implantaten. Die G-Implantate wiesen die geringste Steifigkeit auf. Nach 20 Wochen Implantation verminderte sich die Steifigkeit aller Implantate. Dabei wiesen die TK-Implantate nach wie vor tendenziell die höchste Steifigkeit auf, gefolgt von TG- und G-Implantaten.

(B) Das Liniendiagramm zeigt Kraft vs. Deformation der Kompressionstestung der explantierten fibrotischen Kapseln. TG-Kapseln zeigten die höchste Steifigkeit, während G- und TK-Kapseln ähnliche Werte aufwiesen.

4 Diskussion

Das Ziel dieser Studie war, das Minipig-Modell für die Evaluation der Kapselkontraktur zu etablieren und die Auswirkung der Implantatoberflächenstruktur auf die Bildung und Ausprägung der Kapselkontraktur zu untersuchen. Die Formation einer bindegewebigen Kapsel als Reaktion des menschlichen und tierischen Organismus auf das Silikon als Fremdmaterial wurde bereits zuvor durch zahlreiche Autoren beschrieben [5, 24, 32, 99]. Bei manchen Individuen nahm die Kapselbildung jedoch höhere Ausprägungen an, sodass es zu einer Kapselkontraktur kam [24]. Die Ursachen für die Entwicklung einer höhergradigen Kapselkontraktur wurden bis dato nicht abschließend geklärt. Orientierend an den bekannten Risikofaktoren [32, 48, 84, 105], bot die Modifikation der Implantatoberfläche als Interaktionsort zwischen Implantat und Gewebe einen wichtigen Ansatzpunkt zur Reduktion der höhergradigen Kapselkontraktur.

4.1 Bisherige Therapieansätze zur Kapselkontrakturprophylaxe

4.1.1 Polyurethan-Beschichtung

Die erste Oberflächenmodifikation wurde 1968 von W. Pangman konzipiert [15, 77]. Eine 1,5-2 mm dicke Schicht aus Polyurethanschaum wurde mit der Oberfläche von glatten Brustimplantaten verbunden [9]. Die Polyurethan-Beschichtung wies eine netzartige Struktur mit regulärer Anordnung der Fibrillen in ca. 500 µm Abständen auf und bildete Poren in der Größe von 100-300 µm [9]. In der Medizin fanden Polyurethane mit unterschiedlichen Modifikationen, insbesondere in der Kardiologie in Form von künstlichen Herzklappen, Ballonkathetern, Diaphragma für künstliche

Herzpumpen etc. Anwendung [13]. In den 90er Jahren gab es zahlreiche Studien, die die Wirkung von Polyurethan-beschichteten Implantaten auf die Kapselkontraktur und die Zellreaktion untersuchten [17, 20, 74]. Polyurethan zeigte eine veränderte Wundheilung verglichen mit glatten Implantaten [74]. Das Auftreten von klinisch relevanter Kapselkontraktur über einen Zeitraum von 5 Jahren wurde geringer eingestuft, unabhängig davon, ob die Implantate submuskulär oder subglandulär implantiert wurden [61]. Andere Autoren wiederum fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen glatten und PU-Brustimplantaten [66]. Die Mehrzahl der Studien fand übereinstimmend eine Ansammlung von Fremdkörperriesenzellen, die auf eine chronische Fremdkörperreaktion hindeuteten und bei anderen Implantattypen nicht vorkamen [17, 20, 61, 66, 74]. Ferner entdeckte man, dass bei der Biodegradation von PU der Stoff 2,4-Toluylendiamin freigesetzt wurde, der sich im Rattenmodell als kanzerogen erwies [61]. Daraufhin wurden 1991 PU-Brustimplantate freiwillig vom US-Markt genommen [66]. Der Verdacht, dass 2,4-TDA ein erhöhtes Krebsrisiko bei Frauen mit PU-Implantaten aufwies, bestätigte sich allerdings nicht [30, 43]. Manche Autoren gaben ein äußerst geringes Risiko von 1:1 Million [77] bzw. 1:400 Millionen [9] an.

4.1.2 Texturierung

Kurz nach der Einführung PU-beschichteter Implantate wurde eine neue Art der Texturierung entwickelt, die das Prinzip der porösen Oberfläche beibehielt, jedoch weiterhin Silikon an der Kontaktfläche zum Gewebe aufwies. Je nach Hersteller und Herstellungsprozess variierte die Textur im Porendiameter, Tiefe, Verteilungsmuster sowie Dichte. Zu den verwendeten texturierten Oberflächen gehörten die Siltex®-Texturierung (Mentor Worldwide, LLC Santa Barbara, USA), die Biocell®-

Texturierung (Allergan, Inc. Santa Barbara, USA) und die Cereform®-Texturierung (Cereplas, Proville, France) [9]. Die Biocell®- und Cereform®-Technologie verwendeten beide die sogenannte „Salt-Loss-Technik“, das bedeutete, dass nach Fertigung der Implantathüllen diese in Salz getaucht (Biocell®) wurden oder das Salz mit einem Pinsel aufgetragen (Cereform®) wurde, um die Poren zu generieren [9]. Danach erfolgten die Aushärtung im laminaren Flussofen und anschließend der Waschschrift, in dem das Salz mit Wasser wieder ausgewaschen wurde [9]. Was an der Silikonoberfläche zurückblieb, war ein zufällig verteiltes Muster aus kubischen Vertiefungen, das im Falle von Biocell® einen Diameter von 200-500 µm [10] bzw. 600-800 µm [25], eine Tiefe von 150-200 µm und eine Dichte von 8 Vertiefungen/mm² aufwies [25]. Im Gegensatz dazu wurde bei den Siltex®-Oberflächen eine Aufdruckmethode verwendet, bei der ein Polyurethan-Schwammmuster als Abdruck auf die Silikonoberfläche projiziert wurde [9]. Das Muster war geprägt von regelmäßig angeordneten Mikroknoten mit einer Höhe von 40-70 µm und einem Diameter von 70-150 µm [25]. Die Dichte betrug 15 Mikroknoten/1,5 mm² [25]. Beide Texturierungen (Biocell® und Siltex®) waren grundsätzlich gleich effektiv in der Reduktion der Kapselbildung, wobei die Zelladhärenz bei größerem Porendiameter höher zu sein schien [25]. Tendenziell zeigten klinische und auch tierexperimentelle Studien, dass die texturierte Implantatoberfläche im Vergleich zur glatten mit einer geringeren Kapselbildung einherging. Barnsley et al. [8] metaanalysierten sieben kontrollierte randomisierte klinische Studien und kamen zum Ergebnis, dass das Risiko für das Auftreten der Kapselkontraktur bei glatten Brustimplantaten ungefähr fünfmal höher als bei texturierten Oberflächen war. Eine weitere Metaanalyse von sechs prospektiven kontrollierten randomisierten klinischen Studien, in denen

texturierte und glatte Silikonimplantate bezüglich des Auftretens der Kapselkontraktur verglichen wurden, zeigte ebenfalls, dass in den frühen Jahren nach Implantation texturierte Implantate in subglandulärer Brustaugmentation zu einer Reduktion der Kapselkontraktur führten [106]. Von Recum und van Kooten [104] vertreten in ihrem Review die Hypothese, dass durch die Verbesserung der Implantat-Gewebe-Adhäsion eine Verminderung der Reibung und folglich der chronischen Entzündungsreaktion erzielt werden könnte. Dies würde wiederum zur Verminderung der klinischen Probleme beitragen. Des Weiteren evaluierten Ratner et al. [79] unterschiedliche Oberflächenmodifikationen, die die Adhäsion des Gewebes an die Implantatoberfläche verbessern sollten. Dabei stellten sie fest, dass die Rauigkeit der Oberfläche im Mikrometerbereich einen signifikanten Effekt auf die zelluläre Antwort und Verhalten der Zellen hatte [79]. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde evaluiert, ob die texturierten Implantate im Vergleich zu den glatten eine unterschiedliche Gewebereaktion verursachten und zu Unterschieden in der Steifigkeit der Kapseln führten. Unter Verwendung des Minipig-Modells zeigten unsere Resultate, dass die Oberflächenstruktur einen signifikanten Effekt auf die Steifigkeit und Zusammensetzung der Kapsel hatte. Beim Vergleich der drei unterschiedlichen Oberflächen nach 20 Wochen hatten die Kapseln kleintexturierter Implantate eine mittelgroße Steifigkeit. Die fibrotischen Kapseln dieser Implantate hatten eine ähnliche Steifigkeit wie die der glatten Implantate. Das Kapselgewebe, das sich um die großtexturierten Implantate herum bildete, zeigte hingegen die höchste Steifigkeit und die signifikant größte Kapseldicke. Brohim et al. [16] zeigten, dass Poren kleiner als 150 μm in Höhe oder Tiefe zu der Formation einer kontinuierlichen Kapsel führten, was die Kapseldicke und das Risiko für die Kapselkontraktur erhöhte. Da die Poren der TG-Implantate im Durchschnitt 74,36 μm

tief waren und einen Porendiameter von 95,52 μm hatten, waren diese eventuell nicht groß genug, um die Kapseldicke und folglich die Kapselkontraktur zu verringern. Hingegen wurden auf den Oberflächen der TK-Implantate in der Rasterelektronenmikroskopie nach 20 Wochen mehr adhärierende Gewebeareale und ein deutlicherer komplementärer Abdruck in den korrespondierenden bindegewebigen Kapseln gefunden, was auf eine bessere Adhäsion bei TK- als bei TG-Implantaten hinwies. Folglich wäre es interessant, unterschiedliche Implantatoberflächen mit Porentiefen von 50 bis 200 μm systematisch miteinander zu vergleichen, um die Gewebe-Implantat-Reaktion und die Kapselbildung bezogen auf die Porengröße weiter zu erforschen. In der Literatur wurde bereits beschrieben, dass der mechanische Reiz zwischen der Implantatoberfläche und Gewebe die Entzündungsreaktion verstärkte und zur vermehrten Ansammlung von Entzündungszellen im Kapselgewebe führte [104]. Die biomechanischen Untersuchungen unserer Studie wiesen durch die abnehmende Steifigkeit der Implantate nach 20-wöchiger Implantation auf eine Veränderung im Material hin. Die Abnahme der Steifigkeit war bei den texturierten Implantaten größer als bei den glatten, was auf einen erhöhten Materialabrieb hinwies. Dies erschien zunächst widersprüchlich, da die texturierte Oberfläche die Adhäsion verbessern sollte. Dieser Widerspruch konnte vor dem Hintergrund einer möglicherweise zu schwachen Bindung, um den Scherkräften im Gewebe gänzlich zu widerstehen, aufgelöst werden. In diesem Zusammenhang war interessanterweise an der implantatnahen Seite die Integrin- β 1-Expression bei den G-Implantaten nach 10 und 20 Wochen und bei den TK-Implantaten nach 20 Wochen am höchsten ausgeprägt. Dies könnte auf eine Zunahme der Zell-Zell-Kontakte um das Implantat herum hinweisen als Gewebeantwort auf die vermehrte Beanspruchung in diesem Bereich. Dadurch

könnten die nach 20 Wochen ähnlich niedrige Kapseldicke und Kapselsteifigkeit zwischen G- und TK-Implantaten erklärt werden.

Es war bereits lange bekannt, dass Myofibroblasten eine wichtige Rolle bei der Entstehung einer schwergradigen Kapselkontraktur spielten. Das Vorhandensein von Myofibroblasten in der Kapsel war durch reichlich Stressfasern und eine erhöhte Produktion der extrazellulären Matrix (EZM) charakterisiert [52, 80]. Vorherige Studien etablierten, dass α -SMA der wichtigste Marker für die Umwandlung von Fibroblasten zu Myofibroblasten war und das hohe kontraktile Verhalten, produziert von α -SMA in Stressfasern, eine fundamentale Rolle beim Remodelling des verletzten Gewebes in Wundheilungsprozessen spielte [44, 51]. Basierend auf den Ergebnissen der oben genannten Studien konnte man schlussfolgern, dass sich Fibroblasten zu Myofibroblasten in den Kapseln umwandelten, das schließlich zur Kontraktur der Kapsel führte. Dieser Effekt spiegelte sich deutlich in den biomechanischen Daten der Kapseln wider. Hierbei wiesen die TG-Kapseln nach 20 Wochen die höchste und die G-Kapseln die geringste Steifigkeit, dicht gefolgt von TK-Kapseln, auf. Die Ergebnisse zeigten, dass die α -SMA-Expression deutlich anstieg in Kapseln der großtexturierten Implantate im Verlauf zwischen 10 und 20 Wochen. Basierend auf den o. g. Literaturdaten, konnte vermutet werden, dass die Fibroblasten eine Transformation zu Myofibroblasten erfuhren und somit zur Kapselkontraktur führten. Hingegen war die α -SMA-Expression bei G-Implantaten nach 20 Wochen am geringsten. Diese Ergebnisse wurden durch die Resultate des Baker Grades und der Kapseldicke in der Histologie untermauert, die bei den großtexturierten Implantaten im Vergleich zu den anderen Oberflächen am häufigsten eine höhergradige Ausprägung der Kapselkontraktur Baker Grad III/IV

und die signifikant dickste Kapsel nach 20 Wochen zeigten. Interessanterweise zeigten die Kapseln der TK-Implantate initial nach 10 Wochen die geringste α -SMA-Expression. Im weiteren Verlauf stieg die α -SMA-Expression und lokalisierte sich an der Implantat-Gewebe-Grenze. Diese Tendenz könnte als Ausdruck einer vermehrten Belastung zwischen dem Implantat und Gewebe in diesem Bereich angesehen werden. Wie bereits erwähnt, könnte die Implantat-Gewebe-Bindung eine entscheidende Rolle in der Verminderung der Kapselkontraktur spielen. Die Integrin- β 1-Expression war ein besserer Indikator für die Bindung an der Implantat-Gewebe-Kontaktfläche. Integrine gehörten zur Familie der heterodimeren transmembranen Glykoproteine, die die Zellbindung und Adhäsion vermittelten [33, 58, 97]. Obwohl Integrin- β 1 intensiv erforscht wurde, mangelte es an Studien, die die Rolle dieses Proteins bei der Kapselbildung untersuchten. Unsere Ergebnisse wiesen stark darauf hin, dass die unterschiedlichen Oberflächentopografien zu verschiedenen Expressionsmustern von Integrin- β 1 führten. Diese korrelierten deutlich nach 20 Wochen mit den Steifigkeitsmessungen der Kapseln. Folglich waren die Kapseln der glatten und kleintexturierten Implantate biomechanisch weicher als Kapseln der großtexturierten Implantate. Bei den beiden erstgenannten Kapseln war auch die Integrin- β 1-Expression, vor allem auch an der Kontaktfläche zwischen Implantat und Gewebe, deutlich stärker ausgeprägt als bei den Kapseln großtexturierter Implantate. In der histomorphologischen und biomechanischen Analyse der Kapseln in dieser Studie stellten wir einen direkten Zusammenhang zwischen der Kapseldicke und der Kapselsteifigkeit fest, wie es auch in anderen Studien beschrieben wurde [1, 67]. Des Weiteren gingen diese Untersuchungen mit der klinischen Einschätzung nach Baker einher, bei der die glatten und kleintexturierten Implantate nach 20 Wochen tendenziell weniger schwergradige Kapselbildungen Baker III/IV entwickelten als die

größttexturierten Implantate, die auch die signifikant dickste Kapsel zeigten. Interessanterweise zeigte die α -SMA- und die Kollagen Typ I Expression nach 10 Wochen bei G- und TK- Implantaten zunächst einen gegenläufigen Trend. Im weiteren Verlauf nach 20 Wochen kam es zu einer ähnlichen Expression von α -SMA und Kollagen Typ I. Diese war bei G-Implantaten am geringsten ausgeprägt, gefolgt von TK- und TG-Implantaten. Die vermehrte α -SMA- und Kollagen Typ I Expression korrelierte nach 20 Wochen mit einer höheren Kapseldicke und Steifigkeit. Es gab in der Literatur sowohl Studien, die diese Ergebnisse unterstützen als auch widerlegten [45, 56, 60, 91].

4.1.3 Phosphorylcholin

Es wurde weiterhin an Oberflächenbeschichtungen geforscht. Zeplin et al. [107] veröffentlichten eine tierexperimentelle Studie über Phosphorylcholin (PC), das an die Oberfläche von texturierten Silikonimplantaten kovalent gebunden wurde. Phosphorylcholin enthielt Phospholipide, die als natürliche Bestandteile der Zellmembran vorkamen und die hydrophobe Silikonoberfläche hydrophil erscheinen ließen. Die Autoren nahmen an, dass diese Eigenschaften zu einer geringeren Zell-, Protein- und Bakterienadhärenz führen würden. Phospholipidanaloga wurden bereits in Beschichtungen bei Titanimplantaten, koronaren Stents und Kontaktlinsen verwendet, um die Biokompatibilität zu erhöhen [107]. Die Autoren [107] konnten zeigen, dass PC-beschichtete Implantate 3 Monate nach Implantation zu einer signifikanten Verminderung von Entzündungszellen und der Kapseldicke führten.

4.2 Antifibrotische/Antientzündliche Substanzen in der Reduktion der Kapselkontraktur

4.2.1 TGF- β -Inhibitoren

Transforming-growth-factor- β (TGF- β) spielte eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie von Narbenbildungsprozessen im menschlichen Körper, wie z. B. bei Morbus Dupuytren, hypertrophen Narbenbildungen, Lungenfibrose, Zirrhose sowie Kapsel­fibrose [57]. Signifikant höhere Konzentrationen von TGF- β -Isoformen wurden in periprothetischen Kapseln im Vergleich zum normalen Brustdrüsengewebe [57] sowie in kontrahierten Kapseln im Vergleich zu normalen Dermis und unauffälligem Narbengewebe [60] gefunden. Ruiz-de-Erenchun et al. [81] untersuchten im Rattenmodell die Wirkung von selektivem TGF- β 1-Inhibitor-Peptid (p144) auf die Kapsel­formation. Runde, glatte Silikonimplantate, 1 cm im Diameter wurden in einer Mischung aus Tetraglyceroldipalmitat und TGF- β 1-Inhibitor-Protein (p144) getränkt. Tetraglyceroldipalmitat, ein Fettsäureester, der bei 50 Grad Celsius flüssig und bei Raumtemperatur halbfest war, wurde als Trägermedium für den TGF- β -Inhibitor benutzt. Dadurch war eine langsame Freisetzung von TGF- β -Inhibitor von der Implantatoberfläche in die Umgebung möglich. Der Einsatz von TGF- β -Inhibitor hatte zu einer geringeren Kapsel­formation und zu einer Verringerung der Entzündungszellen geführt [81].

In einer Folgestudie im Schweinemodell konnte allerdings kein signifikanter Unterschied bezüglich der ausgewählten Zielparameter Kapseldicke und löslicher Kollagengehalt zwischen der TGF- β 1-Inhibitor-Gruppe und den Kontroll-Gruppen [82] festgestellt werden. Im Gegensatz zur Vorgängerstudie waren die Implantate

wesentlich größer (80 g) und texturiert, hatten jedoch eine runde glatte Silikonfläche auf der Rückseite. Da Tetraglyceroldipalmitat auf diesen Implantaten eine rigide Schicht bildete, die bei Verformung der Implantate brach, wurde als Trägersubstanz eine Mischung aus Polyvinylalkohol, Isopropanol, Glycerol und gereinigtem Wasser gewählt. Ferner wurde auch die Implantatposition submuskulär vs. subkutan in dieser Studie evaluiert. Allerdings konnte auch unter der Berücksichtigung des Vergleichs zwischen den unterschiedlichen Implantatlokalisationen und der Oberflächenbeschaffenheit (glatt vs. texturiert) zwischen den verschiedenen Gruppen kein signifikanter Unterschied detektiert werden. Tendenziell hatte man eine Reduktion der Kapseldicke um glatte Oberflächen herum in der Trägersubstanz-Gruppe sowie in der Trägersubstanz plus TGF- β -Inhibitor-Gruppe gesehen, während an der texturierten Implantatfläche eher eine tendenziell höhere Kollagenproduktion in der Trägersubstanz-Gruppe und Trägersubstanz mit TGF- β -Inhibitor-Gruppe gesehen wurde.

Ferner evaluierten Diao et al. [32] im Kaninchenmodell die Wirkung von TGF- β -Rezeptor-Kinase-Inhibitor (SD208) (Sigma, St. Louis, USA), freigesetzt aus einer thermosensitiven Lösung aus medizinischem Chitosan (Biosyntech Inc., Laval, Kanada) und Glycerophosphat (Sigma, St. Louis, USA) von der Oberfläche glatter, 30 ml großer Silikonimplantate. Dieses Trägermedium war bei Raumtemperatur flüssig, formierte jedoch bei Körpertemperatur ein Hydrogel [32]. Die Freisetzung des TGF- β -Rezeptor-Kinase-Inhibitors (SD208) war in vitro eng mit der Degradation des Hydrogels verknüpft. Etwa 60 % des löslichen Hydrogels degradierten innerhalb der ersten 5 Tage. Die Degradation verlangsamte sich anschließend, sodass nur 25 % innerhalb der restlichen 25 Tage abgebaut wurden. Ferner wurde die

Freisetzungsrates von der Medikamentenkonzentration im Hydrogel beeinflusst und war bei höheren Konzentrationen geringer. Im Vergleich zu unbeschichteten glatten Kontrollimplantaten waren 8 Wochen nach Implantation die Kapseldicke, der intrakapsuläre Druck, die Expression von TGF- β und Kollagen Typ III, die Kollagendeposition sowie die Anzahl an Entzündungszellen und Fibroblasten signifikant erniedrigt [32].

Mazaheri et al. [64] hemmten TGF- β und dessen Downstream Mediator CTGF mittels Antisense-Oligonukleotiden (AS-TGF- β und AS-CTGF). Sie implantierten Ratten glatte Brustimplantatelastomere von 1 cm² Größe in den Rücken und applizierten einmalig während der Operation entweder Carboxymethylcellulose als Trägermedium, AS-TGF- β , AS-CTGF oder eine AS-Oligonukleotidkontrolle in die Implantattaschen. Kapseln, die mit AS-CTGF und AS-TGF- β behandelt wurden, enthielten in den Wochen 1 und 3 signifikant geringere Spiegel an CTGF im Vergleich zu normaler Haut und den Kontroll-Gruppen. In der 5. Woche erreichten die CTGF-Spiegel ein Niveau ähnlich der normalen Haut. Bezüglich der Kapseldicke war eine Tendenz zur Verringerung in der AS-CTGF und AS-TGF- β -Gruppe sichtbar, allerdings ohne statistische Signifikanz [64].

4.2.2 Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten

Cysteinyl-Leukotriene wurden überwiegend von aktivierten Entzündungszellen produziert und fungierten als potente Entzündungsmediatoren [69]. Zur Hemmung dieser Wirkung wurden Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten wie z. B. Zafirlukast (Accolate®; AstraZeneca Pharmaceuticals, Wilmington, USA) oder Montelukast (Singulair®, Merck & Co Inc., Readington, USA) zur Behandlung von Asthma

bronchiale eingesetzt. Zafirlukast als Möglichkeit zur Behandlung und Prävention der Kapselkontraktur wurde von Schlesinger et al. [83] im Jahr 2002 zufällig entdeckt. Die Autoren [83] berichteten über den Off-Label Einsatz von Zafirlukast bei Patienten mit schwerer Kapselfibrose (Baker III), die eine chirurgische Intervention ablehnten. In diesen Fällen wurde Zafirlukast in der Dosierung für Asthmabehandlung von 20 mg zweimal täglich für 3 Monate verabreicht. Mit dieser Behandlungsstrategie konnte in vielen Fällen eine Erweichung der Kapsel bewirkt werden [83]. Ferner setzten die Autoren [83] Zafirlukast in ausgewählten Fällen nicht nur zur Behandlung der Kapselkontraktur ein, sondern auch zur Prävention bei Patienten mit hohem Risiko. Dabei stellten sie einen Rückgang der Kapselfibroserate in ihrer Praxis von 4 % auf 1 % fest.

Daraufhin folgte eine Reihe von tierexperimentellen und klinischen Studien, die diesen Ansatz prüften. In einer prospektiven klinischen Studie konnten Scuderi et al. [86] 2007 zeigen, dass Patienten, die mit 20 mg Zafirlukast p.o. zweimal täglich 6 Monate lang behandelt wurden, nach einem 6-monatigen Follow-Up eine signifikant höhere Brust-Compliance aufwiesen als Patienten, die Vitamin E einnahmen.

Bastos et al. [11] zeigten im Rattenmodell, dass die tägliche intraperitoneale Applikation von Zafirlukast mit einer Verminderung von Gefäßen, Kapseldicke, Kollagendichte, Mastzellen und Eosinophilen einherging. Allerdings konnten sie diesen Effekt nur bei texturierten Implantatoberflächen nachweisen, während bei glatten Oberflächen kein signifikanter Unterschied zur Kontroll-Gruppe festgestellt wurde. Zwei Jahre später publizierte Moreira et al. [69] eine experimentelle Studie im Rattenmodell, in der Zafirlukast jedoch nicht intraperitoneal, sondern in die Implantattaschen injiziert wurde. Sie beschrieben auch eine Verminderung der

Kollagendichte, der Kapseldicke und eine reduzierte Anzahl an Myofibroblasten in der Behandlungsgruppe. Die Studie von Spano et al. [87] bestätigte ebenfalls im Rattenmodell die Effektivität von Zafirlukast als fibrosemindernde Substanz um texturierte Silikonimplantatscheiben herum.

D'Andrea et al. [23] suchten nach dem molekularen Korrelat für die Wirkung von Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten. Sie fanden tatsächlich eine erhöhte Expression von Cysteinyl-Leukotrien-Rezeptor-2 und Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF α) im Kapselgewebe von Patienten mit Kapselfibrose Baker-Grad III/IV, die im Laufe des ersten Jahres nach subglandulärer Implantation auftrat, im Vergleich zum periprothetischen Gewebe von Patienten ohne klinisch apparente Kapselfibrose 5 Jahre nach subglandulärer Augmentation.

4.2.3 Pirfenidon

Der Wirkstoff Pirfenidon zeigte antifibrotische und antientzündliche Eigenschaften und war seit Februar 2011 unter dem Handelsnamen Esbriet® (Intermune Deutschland GmbH, Berlin, Deutschland) zur Behandlung leichter bis mittelschwerer idiopathischer Lungenfibrose (IPF) in Europa zugelassen. Gancedo et al. [39] konnten bereits 2008 im Rattenmodell zeigen, dass die orale Pirfenidon-Applikation die Kapseldicke, den totalen Kollagengehalt, die Fibroblastenproliferation und Rekrutierung von Entzündungszellen, sowie die Expression von TGF- β 1 und Kollagen Typ I signifikant senkte. Die Erniedrigung der oben genannten Parameter wurde gleichermaßen sowohl bei Kapseln um glatte als auch um texturierte Implantate herum beobachtet. In einer kontrollierten prospektiven klinischen Pilotstudie wurde die Effektivität von Pirfenidon vs. Kapsulektomie bei Patienten mit

Kapselkontraktur Baker III/IV untersucht [102]. Die Pirfenidon-Behandlungsgruppe erhielt 6 Monate lang dreimal täglich 600 mg Pirfenidon als Retardpräparat. Alle Patienten in der Pirfenidon-Gruppe zeigten eine Besserung des Kapselfibrosegades. Bei 70 % dieser Patienten war am Ende der Applikation keine Kapselfibrose klinisch oder sonographisch nachweisbar. 6 Monate nach Abschluss der Behandlung wurde in der Pirfenidon-Gruppe ein Kapselfibroserezidiv von klinisch und sonographisch nicht detektierbarer Kapselfibrose auf Baker III festgestellt. In der Kapsulektomie Gruppe hingegen hat sich bei allen Patienten wieder während der Nachbeobachtungsperiode eine rezidivierende Kapsel unterschiedlicher Ausprägung gebildet.

4.2.4 Halofuginon

Halofuginon greifte an der Smad3-Phosphorylierung im TGF- β -Signalweg an und hemmte als Folge davon die Genexpression des Kollagen Typ I [108]. Wasserlösliches Halofuginonlactat wurde an die Oberfläche von texturierten Silikonimplantaten kovalent ionisch gebunden und im Rattenmodell evaluiert [108]. 3 Monate nach Implantation zeigte sich im Kapselgewebe der Halofuginon-Gruppe eine signifikante Erniedrigung von Entzündungszellen, insbesondere von CD68⁺ Histozyten sowie Fibroblasten, TGF- β , Kollagen Typ I und III und der Kapseldicke.

4.2.5 Carboxymethylcellulose + Hyaluronsäure

Carboxymethylcellulose und Hyaluronsäure (Seprafilm®, Genzyme Corporation, Cambridge, USA) sowie oxidierte regenerierte Zellulose (Gynecare Interceed®, Ethicon division of Johnson and Johnson, Arlington, USA) waren biodegradierbare Materialien, die bereits in der Gynäkologie und Bauchchirurgie gezeigt hatten, dass

sie Adhäsionen vermindern [38]. Mit Interceed oder Seprafilm modifizierten Silikonscheiben führten zwar im Mausmodell zu einer Verlangsamung des Fibrosierungsprozesses, zeigten jedoch keinen signifikanten Unterschied in der Ausbildung der Kapselfibrose verglichen mit einfachen Silikonscheiben [38]. Um die Verteilung der Substanzen über dem Implantat zu verbessern, applizierten Lew et al. [59] Antiadhesive Barrier Solution (AABS) (Guardix®-Sol., Hanmi Medical Co, Inc., Seoul, Südkorea), die aus denselben Substanzen wie Seprafilm zusammengesetzt war, jedoch eine lösliche Form besaß. Nach 4 Wochen wurde eine signifikante Verminderung der Kapseldicke und der Anzahl der Entzündungszellen sowie tendenziell auch der Myofibroblasten beobachtet.

4.2.6 Hyaluronidase

Ausgehend davon, dass Hämatome in der Kapsel einen Risikofaktor für die Entstehung der Kapselfibrose darstellten, prüften Spyropoulou et al. [89] 2011 im Kaninchenmodell die Auswirkung von lokal applizierter Hyaluronidase (Hyalase®, CP Pharmaceuticals Ltd, Wrexham, Großbritannien), die zur schichtweisen Resorption von Hämorrhagien führte, auf die Kapselbildung um Silikonscheiben herum. Es fand sich eine geringere Kapseldicke und geringere Schicht der Myofibroblasten in der Hyaluronidase-Gruppe, wobei der prozentuale Anteil der Myofibroblastenschicht in beiden Gruppen um die 80 % war [89].

4.2.7 5-Fluorouracil

5-Fluorouracil (5-FU) war am bekanntesten aus der Chemotherapie von Tumoren. In vitro Untersuchungen ergaben, dass 5-FU die Fibroblastenproliferation und Differenzierung verminderte [46]. Nach einmaliger lokaler Applikation konnten

Adhäsionen nach Sehnenadaptation vermindert werden sowie durch Injektionen von 5-FU in hypertrophe Narben klinische Verbesserungen erzielt werden [3, 62]. Geringe 5-FU Konzentrationen freigesetzt über Gelatine von einer Silikonoberfläche verhinderten scheinbar die Kapselbildung im Mausmodell [46]. Höhere Konzentrationen von 5-FU gingen allerdings mit einer starken Entzündungsreaktion einher.

Eine Übersicht über die Wirkungen der unterschiedlichen Substanzen auf die wichtigsten Parameter, die in Kapseln um Brustimplantate erhöht waren, ist in Abb. 27 dargestellt.

4.3 Antibakterielle Substanzen

Eine Reihe von Studien [29, 71, 84, 103] zeigte einen Zusammenhang zwischen der bakteriellen Besiedlung der Implantatoberfläche bzw. Implantathöhle und der Ausprägung der Kapselfibrose bei Patienten sowie im Tiermodell [94]. Die Biofilmbildung auf Implantatoberflächen und die konsekutive Entzündungsreaktion wurden als Ausgangspunkt für eine vermehrte Kollagendeposition angesehen [107]. Am häufigsten wurden koagulase-negative Staphylokokken (*Staphylococcus epidermidis*) und Propionibakterium-Spezies aus Kapsel- und Implantatproben isoliert [29, 71, 84, 103]. Darouiche et al. [26] stellten im Kaninchenmodell eine signifikant geringere Kolonisation, geringere Anzahl implantatbezogener Infektionen und Abszesse bei Minocyclin/Rifampin imprägnierten texturierten Kochsalzimplantaten vs. nichtimprägnierten Kontrollen nach Kontamination der Implantate mit *Staphylococcus aureus* fest. Studien an anderen medizinischen Implantaten zeigten ebenfalls eine Wirksamkeit von Minocyclin/Rifampin bei einer Vielzahl von

grampositiven und gramnegativen Bakterien [26]. Verschiedene Staphylococcus epidermidis Stämme unterschieden sich in ihrem Potential, an Implantatoberflächen zu adhären und Biofilme zu bilden [100]. In vitro Untersuchungen an Silikonscheiben beschichtet jeweils mit antibakteriellen Salben und Cremes (Mupirocin, Chloramphenicol, Fusidinsäure, Oxytetracyclin/Polymyxin B Sulphat, Silbersulfadiazin Neomycin/Chlorhexidin) zeigten einen messbaren inhibitorischen Effekt auf den biofilmbildenden Stamm von Staphylococcus epidermidis [100]. Allerdings für die maximal getestete Dauer von 7 Tagen verhinderten nur Chloramphenicol, Fusidinsäure und Oxytetracyclin/Polymyxin B Sulphat die Biofilmbildung [100]. Irrigationen der Implantattaschen mit antibakteriellen Substanzen wie z. B. Povidon-Iod, Cephalothin, Bacitracin, Cephalexin und Gentamicin hatten ebenfalls einen mindernden Effekt auf die Kapselkontraktur [100]. Die einmalige intravenöse Gabe von Cephalosporinen senkte das Auftreten von oberflächlichen und periprothetischen Infektionen, ohne jedoch einen signifikanten Unterschied zur verlängerten Gabe um 24 Stunden oral oder um 5 Tage intravenös zu bewirken [54].

Cu²⁺-Ionen freigesetzt über eine Chitosanmatrix, die sowohl eine kurz- als auch langfristige Freisetzung von der Silikonoberfläche ermöglichte, zeigten in vitro sowohl eine geringere Adhärenz von Bakterien als auch einen bakteriziden Effekt [75]. Titan wurde in unterschiedlichen medizinischen Bereichen, z. B. bei Hüftersatzprothesen und in der Hernienchirurgie, eingesetzt. Eine kovalente Verbindung zwischen einem feinen Netzwerk aus Titan und der Silikonhülle von texturierten Implantaten wurde von GfE Medizintechnik (heute pfm medical titanium GmbH, Nürnberg, Deutschland) hergestellt und als TiBreeze® Implantate vertrieben [19]. Die unbeschichteten

Implantate wurden dabei vom Hersteller Poly Implant Prothèse bezogen. Die Titanbeschichteten Implantate wurden 2003 mit einer CE-Zertifizierung zugelassen, allerdings wurde 2004 die Zulassung aufgrund von Mangel an klinischen Studien gestoppt [93]. In dieser Zeit wurden weltweit 728 TiBreeze® Implantate in Verkehr gebracht und ca. 400 Patienten eingesetzt, davon ca. 280 in Deutschland [19]. Der Hersteller riet, die Empfehlungen des BfArM für PIP®-Implantate zu beachten und die Patienten aufzuklären [19].

Obwohl signifikant mehr Bakterienbesiedlungen bei Patienten mit Kapsel­fibrose Baker III/IV nachgewiesen wurden als bei Patienten ohne schwere Kapsel­fibrose, waren auch Kapsel­fibrosen Baker III/IV vorhanden, bei denen keine Bakterien mit sensitiven Testmethoden detektiert werden konnten [29, 71]. Vor dem Hintergrund, dass die poröse Oberflächenstruktur die Zelladhäsion förderte, lag die Vermutung nahe, dass diese auch die Adhäsion von Bakterien begünstigte. Einhergehend mit Ergebnissen von Schreml et al. [84] konnten wir keinen signifikanten Unterschied in der bakteriellen Besiedlung der texturierten und glatten Implantate feststellen. Allerdings fanden wir tendenziell nach 20 Wochen mehr Bakterien durch das sensitive Verfahren der Gewebedissoziation bei großtexturierten Implantaten. Folglich könnten Poren größer als 95,52 µm im Diameter zu einer tendenziell vermehrten Bakterienadhäsion führen. Die auffallend hohe bakterielle Kolonisation der TK-Implantate in der 10-Wochen-Gruppe könnte die hohe Rate (25 %) an frühen Baker III Kapsel­fibrosen im Vergleich zu G- und TG-Implantaten erklären. Durch den generellen Anstieg der Baker III/IV Kapsel­fibrosen im zeitlichen Verlauf stieg auch die Kapsel­fibroserate Baker III/IV bei den TK-Implantaten (50%) nach 20 Wochen an. Diese lag jedoch im Vergleich der drei Implantatoberflächen zwischen der

Kapselinfibrose rate Baker III/IV der G- und TG-Implantaten (37 % und 62,5 %). Entsprechend zeigte sich in der 20-Wochen-Gruppe bei TK-Implantaten mit 12,5 % eine deutlich geringere bakterielle Kolonisation als in der 10-Wochen-Gruppe. Folglich wurde bei der vorliegenden Studie ein Zusammenhang zwischen der bakteriellen Kolonisation und dem Baker Grad gesehen, auch wenn aufgrund der kleinen Fallzahl die Ergebnisse nicht statistisch signifikant waren. Bezüglich der Bakteriendifferenzierung konnten wir übereinstimmend mit den Ergebnissen anderer Studien [84] am häufigsten Staphylococcus-Spezies nachweisen. Die Bakterienverteilung auf den Implantaten/Kapseln entsprach der Hautflora der Minipigs. Aufgrund der sorgfältigen Einhaltung sämtlicher Sterilitätsmaßnahmen bei den Operationen und dem zusätzlichen Abkleben der Haut im Operationsgebiet mit einer Opsite®-Folie, wurde eine Kontamination über die Haut als eher unwahrscheinlich angesehen. Aufgrund des direkten Kontaktes der Brustausführungsgänge zur Haut wurde Staphylococcus epidermidis in der residenten Brustflora von Patienten gefunden [78, 84]. Sobald das Implantat mit dem Brustgewebe kontaktierte, könnte es zur Kontamination mit Bildung eines Biofilms durch Staphylokokken kommen. Hinsichtlich der Vorbehandlung der Implantate mit Ultraschallwellen, die den Biofilm von der Implantatoberfläche lösten, berichteten Schreml et al. [84] über einen deutlich höheren Bakteriennachweis im Vergleich zur konventionellen Abstrichentnahme. Vor dem Hintergrund der o. g. Erkenntnisse wurde in dieser Studie ebenfalls untersucht, ob durch die Vorbehandlung der Kapselproben mittels eines Gewebedissoziationsverfahrens ebenfalls mehr Bakterien nachgewiesen werden als durch den konventionellen mikrobiologischen Abstrich von der Implantat-/Kapseloberfläche. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass durch die Methode der Gewebedissoziation bei allen Implantatarten wesentlich mehr

Bakterien nachgewiesen wurden als durch den konventionellen mikrobiologischen Abstrich (s. Abschnitt 3.5). Das Bakterienwachstum als solches zeigte bereits, dass die Gewebedissoziation durch den gentle-MACS™-Dissociator für die Separation vitaler Bakterien geeignet war. Daten zur Anwendung dieses Verfahrens für die Untersuchung der Bakterien innerhalb der Kapselkapseln lagen bisher in der Literatur nicht vor. Folglich etablierten wir in der vorliegenden Studie ein neues sensitives Verfahren zur Separierung der Bakterien aus Kapselkapselproben. Die Erkenntnisse unserer Studie ebenso wie die von Schreml et al. [84] deuteten stark darauf hin, dass in der Vergangenheit möglicherweise die Rate an bakteriell kontaminierten Implantaten bei der Kapselkapsel aufgrund des konventionellen mikrobiologischen Abstrichverfahrens als zu niedrig eingeschätzt wurde. Dies würde erklären, wieso die subklinische Infektion als einer der wichtigsten Faktoren zur Entstehung der schwerwiegenden Kapselkontraktur erst in den letzten Jahren wieder in den Fokus der Diskussion gerückt war. Die einmalige i. v. Gabe von Cephalosporinen senkte das Auftreten von oberflächlichen und periprothetischen Infektionen, ohne jedoch einen signifikanten Unterschied zur verlängerten Gabe um 24 Stunden oral oder um 5 Tage i. v. zu bewirken [54]. Vor diesem Hintergrund war die einmalige perioperative Gabe von Cefuroxim zur Prophylaxe gegen klinische und subklinische Implantatinfektionen in dem hier angewandten Minipig-Modell ausreichend und bildete das klinische Vorgehen beim Menschen gut ab.

Vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Ansätze zur Reduktion der Kapselkapsel lag der Vorteil der antifibrotischen Substanzen in der Verminderung der Fibrosierung unabhängig von der Ursache, der Nachteil in der Bekämpfung der Symptomatik und nicht der Ursache. Durch den antibakteriellen Ansatz hingegen wurden umgekehrt

lediglich die Kapselfibrosen adressiert, bei denen eine bakterielle Kontamination ursächlich für die Kapselfibrose war. Durch die Eradikation der Ursache wäre in Zukunft vom Konzept her ein nachhaltiger Effekt möglich. Hingegen müsste man bei dem antifibrotischen Ansatz befürchten, dass bei nachlassender antifibrotischer Wirkung es zum Rezidiv der Kapselkontraktur kommt.

4.4 Alternative Biomaterialien

4.4.1 Silsesquioxan-Nanokomposit-Polymer

Auf der Basis von Polyedrisch-Oligomerischem-Silsesquioxan-Poly(carbonat-urea)urethan (POSS-PCU) wurde ein neues Nanokomposit für die Verwendung als Gewebeimplantat entwickelt [53]. Im Gegensatz zu konventionellem Silikon hatte POSS die Struktur eines Nanokäfigs und bestand aus einem inneren anorganischen Gerüst aus Silizium und Sauerstoffatomen umgeben von Seitenketten mit funktionellen Gruppen. Die Silsesquioxan-Familie war eine der am häufigsten erforschten Nanofüllstoffe oder Monomere für die Entwicklung von Verbundmaterialien [40]. Im Schafmodell wurde POSS-PCU mit Siloxan-integriertem Poly(carbonat-urea)urethan verglichen [53]. Nach 36-monatiger Implantationsperiode zeigten die POSS-PCU-Platten makroskopisch keine Kapselbildung, sowie keine offensichtlichen Zeichen physischer Degradation, während sich um die Siloxan-enhaltenden PCU-Kontrollen eine dicke, fibröse, vaskularisierte Kapsel bildete sowie Anzeichen der Materialausdünnung zu sehen waren. Auch mikroskopisch fand man in den Kontrollen viele Eosinophile und Fremdkörperriesenzellen im Vergleich zu POSS-PCU mit vernachlässigbar geringer Entzündung. Des Weiteren waren POSS-Nanokäfige resistenter gegen die oxidative Degradation und folglich

widerstandsfähiger gegen die Myeloperoxidase, die das wichtigste Abbauenzym in Makrophagen darstellte [53]. Aufgrund der höheren Fibrinogen-Adsorption in der POSS-Gruppe wurde eine stärkere Entzündungsreaktion erwartet [53]. Die geringe Entzündungsreaktion könnte durch eine Konformationsänderung von Fibrinogen bei der Adsorption an POSS-PCU bedingt sein, die zur Folge hatte, dass es von Makrophagen weniger gut erkannt wurde [53].

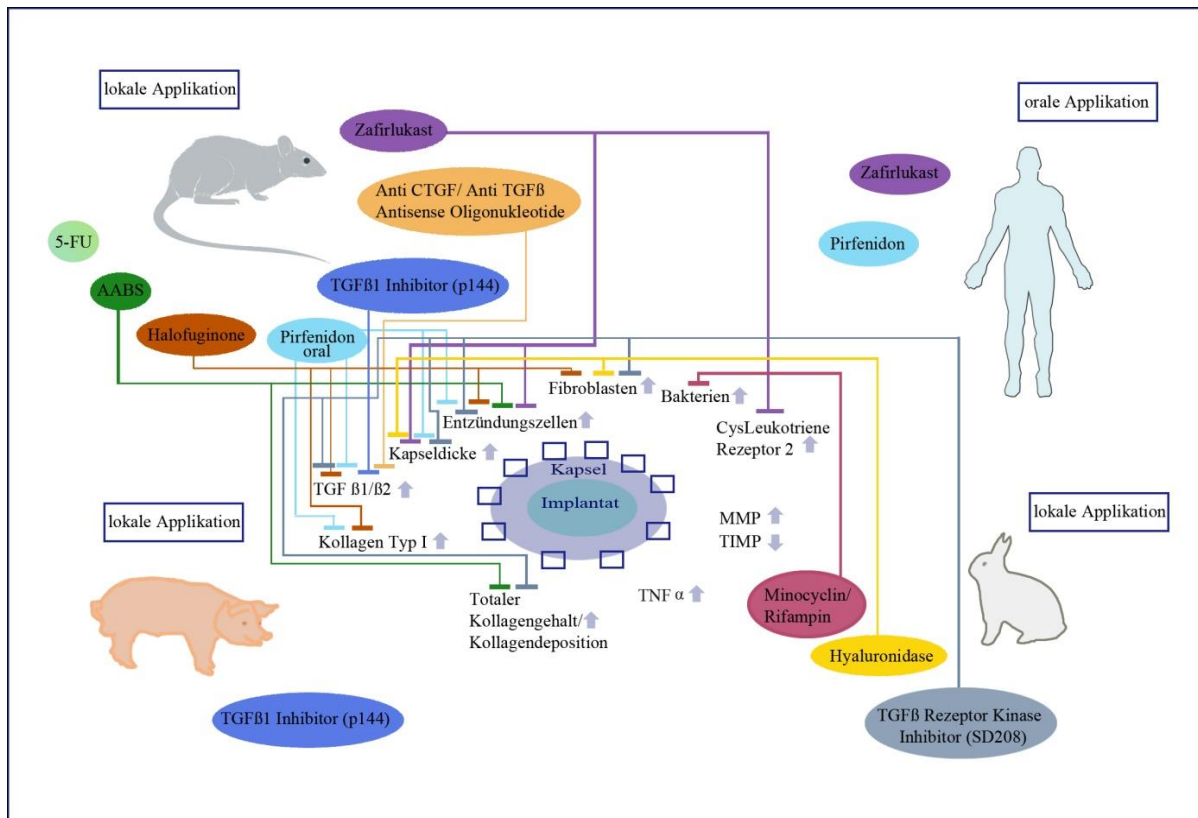


Abb. 27 Darstellung der wichtigsten Parameter, die in Kapseln um Brustimplantate erhöht (Pfeil nach oben) oder erniedrigt (Pfeil nach unten) sind und die Wirkung der verschiedenen Substanzen auf diese Parameter (Balken horizontal: Hemmung/Reduktion) in unterschiedlichen Modellen [92].

4.4.2 PHEMA

In einer anderen Studie [99] wurden 6 Wochen nach Implantation Poly-2-hydroxyethylmethacrylat (PHEMA) vs. Silikon (PDMS) im Rattenmodell verglichen, wobei sich PHEMA als überlegen zeigte. PHEMA war ein Polymer, welches unter Zugabe von Wasser anschwell und erweichte. Währenddessen konnte sein Wassergehalt auf 38 % ansteigen. Die Autoren [99] nahmen an, dass ein Material mit einem höheren Wassergehalt dem physiologischen Gewebe ähnlicher wäre und somit in einer geringeren Kapselbildung resultieren würde, als es bei hydrophoben Silikonoberflächen der Fall sei. Makroskopisch waren die Kapseln um die

Silikonscheiben steif, undurchsichtig, vaskularisiert und boten Widerstand beim Schneiden, das sich auch photomikrographisch in Form von dichten, parallel angeordneten Kollagenfasern äußerte [99]. Währenddessen waren die Kapseln um PHEMA herum flexibel, transparent, geringer vaskularisiert und enthielten ferner weniger und irreguläre Kollagenfasern [99].

Für die meisten eingangs vorgestellten Medikamentenstudien wurden die Erhebungszeitpunkte nach Implantation von 1-6 Monaten gewählt. Unter dem bereits erwähnten Aspekt betrachtet, dass die meisten Kapselfibrosen innerhalb des ersten Jahres nach Implantation auftraten [5], konnte man die kurzen Follow-Up Perioden zumindest für die Evaluation, ob die jeweilige Oberflächenmodifikation eine Wirkung auf die Kapselfibrose hatte, als geeignet betrachten. Da das Implantat allerdings für eine lange Zeit in situ verweilen sollte, war die Erhebung von Langzeitergebnissen enorm wichtig. Am Beispiel der PU-Beschichtungen, bei denen die Kurzzeitergebnisse im Vergleich zu glatten Implantaten eine Reduktion der Kapselfibroserate zeigten, diese sich aber im Langzeitverlauf der von glatten Implantaten anglich, wurde deutlich, dass sich die Kurzzeitergebnisse von den Langzeitergebnissen unterscheiden konnten. Wenn man annahm, dass dieser Effekt mit der Zeit auf die Separation oder Degradation der PU-Beschichtung und Freilegung der glatten Implantatoberfläche zurückzuführen war [16, 77], konnte man im Fall der Medikamentenbeschichtungen vermuten, dass sich die Kapselfibroserate im Langzeitverlauf an die Rate der konventionellen Implantate angleichen würde, wenn das Medikament von der Implantatoberfläche nicht mehr freigesetzt wurde. Für die optimale Release-Kinetik bedeutete es, dass das Medikament von der Implantatoberfläche über einen möglichst langen Zeitraum kontinuierlich freigesetzt

werden sollte. Außerdem sollte das Medikament keine genotoxischen oder zytotoxischen Wirkungen und keine gravierenden Nebenwirkungen hervorrufen.

In den Studien [81, 82] zu TGF- β 1-Inhibitor (p144), AS-CTGF oder AS-TGF- β -Oligonukleotiden wurde nicht explizit auf die Frage eingegangen, ob diese Substanzen Nebenwirkungen bei den Tieren zeigten. Ruiz-de-Erenchun et al. [81] beschrieben allgemein, dass der Versuch in allen Versuchsgruppen zufriedenstellend toleriert wurde, und es keine klinischen Zeichen von Infektion oder Implantatextrusion gab. Bei der Untersuchung der 80 g großen, mit TGF- β -Inhibitor beschichteten Implantate unter Verwendung einer Mischung aus Polyvinylalkohol, Isopropanol und Glycerol als Trägersubstanz im Schweine-Modell, beschrieben San Martin et al. [82] als postoperative Komplikationen zwei Hämatome, zwei Todesfälle durch Sepsis, vier Fälle vom subkutanem Implantatverlust, drei Fälle vom submuskulärem Implantatverlust sowie drei Todesfälle durch Herzinfarkt, die auf die Ingestion des verlorenen Implantatmaterials zurückgeführt wurden. Zafirlukast wurde im Allgemeinen gut toleriert. Eine Studie nach Markteinführung von Zafirlukast an 7976 Patienten zeigte, dass 1,5 % der Patienten über unerwünschte Arzneimittelwirkungen klagten. Während der Behandlung mit Zafirlukast wurden am häufigsten Kopfschmerzen (1,8 %), Ausschlag (1,2 %), Schmerzen im Abdomen (1,2 %), Übelkeit (1,1 %) und Depression (1,0 %) beobachtet [98]. Kopfschmerzen und Übelkeit waren bei 1 % aller Patienten Ursache für das Absetzen des Medikaments [98]. Es wurden 34 Vorkommnisse berichtet, die das hepatobiliäre System betrafen [98]. Leberfunktionsstörungen konnten bereits bei einer normalen Dosierung etwa 2-18 Monate nach Beginn der Therapie auftreten [86]. Scuderi et al. [86] hatten im Behandlungszeitraum von 6 Monaten bei einer Zafirlukastdosis von 20 mg p. o.

zweimal täglich keine Major-Komplikationen beobachtet, außer bei einem Patienten, der hypertensiv wurde. Auch die Leberwerte waren im Studienverlauf im Normbereich geblieben [86].

In der klinischen Pilotstudie zur Behandlung der Kapsel fibrose mit oraler Pirfenidon Applikation von 1600 mg/Tag wurden bei 20-25 % der Patienten Minor-Nebenwirkungen wie Photosensibilität, Übelkeit, Erbrechen und Magenbeschwerden beobachtet, die nach 2-3 Monaten abklangen [102].

In klinischen Studien mit 1345 gesunden Probanden und Patienten wurden bei Einnahme einer täglichen Dosis von 2403 mg/Tag Pirfenidon folgende unerwünschte Reaktionen im Vergleich zu Placebo am häufigsten (≥ 10 %) beobachtet: Übelkeit (32,8 % vs. 13,3 %), Hautausschlag (28,7 % vs. 8,6 %), Müdigkeit (22,3 % vs. 13,3 %), Durchfall (21,7 % vs. 13,5 %), Dyspepsie (16,8 % vs. 5,5 %) und Photosensibilitätsreaktion (12,2 % vs. 1,7 %) [90].

Ferner induzierte Rauchen CYP1A2, über das Pirfenidon abgebaut wurde, sodass die Wirkung von Pirfenidon um 50 % geringer als bei Nichtrauchern war [36]. Nach der Studie von Henriksen et al. [42] waren 41 % von allen Brustimplantatpatienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, zum Erhebungszeitpunkt Raucher. Rauchen hatte zwar keinen direkten Einfluss auf die Kapsel fibrose [42], musste aber in die Überlegungen miteinbezogen werden, wenn man Pirfenidon anwandte.

Halofuginon wurde als Humanarzneimittel bisher noch nicht zugelassen, sodass klinische Daten zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) begrenzt waren. Langzeitstudien mit Mäusen und Ratten hatten kein kanzerogenes oder mutagenes Potential gezeigt [28]. In einer doppelblinden Studie, in der eine Dosis Halofuginon

gesunden männlichen Freiwilligen verabreicht wurde, hatten sich bei einer Dosis von 0,07-0,5 mg keine schwerwiegenden UAW gezeigt, während bei höheren Dosierungen kurze, milde bis mäßige Episoden von Übelkeit und Erbrechen auftraten [28]. In einer klinischen Phase I Studie zur Behandlung von fortgeschrittenen soliden Tumoren mit Halofuginon (Tempostat[®], Collgard Biopharmaceuticals Ltd., Tel-Aviv, Israel) zeigten sich ebenfalls Übelkeit, Erbrechen sowie Müdigkeit als dosislimitierende Faktoren [28]. Die meisten Patienten brauchten schon bei niedrigen Dosen ein Antiemetikum [28]. Außerdem entwickelten 7 von 24 Patienten Blutungskomplikationen im Bereich der Metastasen. Obwohl ein kausaler Zusammenhang zwischen Halofuginon und den o. g. Blutungen nicht bewiesen werden konnte, sollte in weiteren Studien darauf geachtet werden [28]. Halofuginonlactat, gebunden an die Oberfläche von Silikonimplantaten, verursachte bei Ratten keine systemischen Nebenwirkungen wie Diarrhoe, Gewichtsverlust oder Hautveränderungen [108].

Als mögliche Nebenwirkung von Hyaluronidase konnten bei subkutaner Infusion ein Ödem entstehen, selten allergische Reaktionen sowie lokale Irritationen, Infektionen und Hämatome [34].

Die Wirksamkeit der lokalen Medikamentenapplikation zur Reduktion der Kapselfibrose wurde in mehreren Studien gezeigt [32, 46, 69, 81, 89, 108]. Die lokale Applikation bot gegenüber der systemischen den Vorteil, dass lokal wirksame Medikamentenkonzentrationen bei geringeren systemischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen erreicht wurden [72, 108].

Jedoch sollte eine systemische Wirkung lokal applizierter Substanzen nicht von vornherein ausgeschlossen werden. Moreira et al. [69] fanden, dass z. B. Kontrollimplantate, die auf der Gegenseite im selben Tier eingesetzt wurden und bei denen Kochsalzlösung anstelle von Zafirlukast in die Implantattaschen appliziert wurde, ebenfalls eine Verminderung der Kollagendichte und der Anzahl an Myofibroblasten aufwiesen, verglichen mit den Kontrolltieren, die separat nur ein Implantat mit Kochsalzapplikation erhielten. Deshalb sollte auch bei lokal verabreichten Substanzen das Auftreten von Nebenwirkungen und das Erreichen systemischer Konzentrationen evaluiert werden. Sobald es zur Biofilmbildung an der Implantatoberfläche kam, hatten systemisch applizierte Antibiotika Schwierigkeiten, in den Biofilm einzudringen, sodass nur subinhibitorische Konzentrationen erreicht werden konnten [55]. Dadurch wurden vermehrt Resistenzen gefördert [55]. Deshalb wäre es vorteilhafter, durch eine bakterizide Oberflächenbeschichtung die Bakterien zu eliminieren, bevor ein Biofilm entsteht. Durch die Kombination von unterschiedlichen Wirkmechanismen wie im Fall von Minocyclin/Rifampin wurde die Resistenzentwicklung vermindert [27].

Gegenüber der intrakapsulären Injektion, was auch eine Art der lokalen Applikation darstellte, hatten Drug-Release-Systeme den Vorteil, dass keine Gefahr von Infektion, Blutung und Implantatperforation bestand und die Prozedur für den Patienten angenehmer war.

Die Ausspülung der Implantattaschen während der Implantation war eventuell wegen mangelnder Kontinuität der Freisetzung und somit geringerer Wirksamkeit des Medikamentes nicht ausreichend, um einen Langzeiteffekt zu erzeugen, wie es z. B. bei TGF- β -Rezeptor-Inhibitor-Peptid der Fall gewesen sein könnte, bei dem durch die

lokale Applikation allein kein signifikanter Effekt auf die Kapselfibrose gezeigt werden konnte, jedoch mit Chitosan als Drug-Release-System eine signifikante Verminderung gesehen wurde [32].

In mehreren Studien wurden für die lokale Freisetzung der Medikamente von der Implantatoberfläche verschiedene Trägermedien verwendet [32, 46, 64, 75, 81, 82]. Optimalerweise sollte die Trägersubstanz biokompatibel sein, d. h. sie sollte selbst die Kapselfibrose nicht verstärken, keine zytotoxischen oder genotoxischen Effekte haben, und entweder stabil mit der Oberfläche verbunden oder biodegradierbar sein.

Der Effekt der Trägersubstanzen auf die Kapselfibrose im Einzelnen ist in Tab. 8 dargestellt.

Trägersubstanz	Effekt auf Kapselfibrose
Chitosan (91% Deacetylierungsgrad) + Glycerophosphat*	kein
Tetraglyceroldipalmitat**	kein
Mischung aus Polyvinylalkohol, Isopropanol, Glycerol und gereinigtem Wasser***	Stimulation der Kollagenproduktion am glatten und Reduktion am texturierten Implantatteil
Carboxymethylcellulose****	Reduktion
Gelatine	Reduktion

Tab. 8 Effekt der Trägersubstanzen auf die Kapselfibrose [32, 46, 59, 81, 82]

* Aussage gilt nicht für alle Chitosane generell - Implantate, die mit Low Molecular Weight Chitosan mit einem Gewicht von 107 kD und 80 %-85 % Deacetylierungsgrad imprägniert waren, hatten alle im Kaninchenmodell

im Vergleich zu nicht imprägnierten Kontrollen Kapselfibrose Baker Grad III/IV entwickelt. Im Gegensatz dazu zeigten Implantate, die mit Chitooligosacchariden (COS), Abbauprodukten von Chitosan, imprägniert wurden, keine klinischen Kapselfibrosen [63].

** Nicht für die Beschichtung von größeren Implantaten geeignet [82].

*** Unterschiedliches Verhalten an glatten und texturierten Implantatanteilen kann durch eine höhere Reibung bei Bewegungen der Tiere bedingt sein, da die vorderen texturierten Implantatanteile mehr ausgesetzt sind, als die hinteren glatten Implantatanteile [82].

**** Aussage gilt in Kombination von Carboxymethylcellulose mit Hyaluronsäure.

In anderen Studien wurde der Wirkstoff direkt, wie im Fall von Halofuginonlactat [108] und Titan [19], kovalent mit der Oberfläche verbunden. Entwicklungen auf dem Gebiet der Biotechnologien eröffnen weitere Möglichkeiten für Beschichtungen mit kontrollierter Freisetzung von Medikamenten, wie z. B. die Elektrosponning-Technologie für die Herstellung biodegradierbarer Nanofasern für die Medikamentenfreisetzung oder die Layer-by-Layer (LbL) Technik, die erlaubt, die Freisetzungsraten der eingeschlossenen Medikamente über Trigger, wie z. B. pH, Temperatur oder Enzyme zu steuern [6, 72, 77, 90]. Zukünftig könnte diese Technik auch die Möglichkeit bieten, unterschiedliche Substanzen in unterschiedlichen Schichten einzubauen, sodass Substanzen aus tieferliegenden Schichten später als aus oberflächlichen Schichten freigesetzt werden [49].

Seitdem gezeigt werden konnte, dass TGF- β die Wachstumsfaktorrezeptoren an Fibroblasten erhöhte sowie die Fähigkeit der Fibroblasten Kollagengele zu kontrahieren steigerte, wurde angenommen, dass TGF- β zusammen mit der chronischen Entzündungsreaktion eine wichtige Rolle in der Stimulation der Umwandlung von Fibroblasten zu Myofibroblasten und folglich in der Kontraktur der Kapsel einnahm [38].

Jedoch waren auch andere Faktoren, darunter Platelet-derived-growth-factor- β (PDGF- β) [60], Nerve-growth-factor (NGF) [60] sowie TNF- α [23, 60], Cysteinyl-Leukotrien-Rezeptor-2 [23] in Kapseln erhöht. Obwohl TGF- β eine Schlüsselrolle in Narbenbildungsprozessen zugeschrieben wurde, korrelierten TGF- β -Spiegel im Gegensatz zu TNF- α nicht mit dem klinischen Schweregrad der Kapselfibrose [57, 95]. Die erhöhte TNF- α -Expression sprach für die Wichtigkeit des Entzündungsprozesses in der Kapselgenese [95].

4.5 Sicherheit von Silikonimplantaten

Die Sicherheit von Silikonimplantaten war in Anbetracht der Ereignisse der jüngsten Zeit bezüglich der PIP®-Implantate wieder in den Fokus der Diskussion gerückt. Bedenken über die Sicherheit von Silikonimplantaten wurden bereits vor 10 Jahren geäußert. Silikonimplantate gerieten in Verdacht, Autoimmunerkrankungen und Tumoren hervorzurufen, woraufhin 1992 die FDA in den USA ein Moratorium über Silikongelimplantate verhängte [77]. Daraufhin wurden viele Studien durchgeführt, die sich mit dieser Fragestellung beschäftigten. In der Mehrzahl der Studien hat sich dieser Verdacht nicht bestätigt [15, 85].

Im Jahr 2008 gab es erste Hinweise, dass Brustimplantate mit einer sehr seltenen Krebsart, dem anaplastisch-großzelligen-Lymphom (ALCL), assoziiert sein könnten [31]. Im Jahr 2017 gab die FDA bekannt, dass sich der Verdacht bestätigte, nachdem 359 gemeldete ALCL-Fälle analysiert wurden [31]. Angesichts der enorm hohen Anzahl an Brustimplantaten, die in den letzten 50 Jahren implantiert wurden, war die Zahl der Meldungen sehr gering [31]. Aufgrund der unklaren Implantatgesamtmenge ließe sich ein Zusammenhang nach Angaben der Deutschen Gesellschaft der

Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC) nur schwer belegen [31]. Vor diesem Hintergrund wurden die Forderungen nach einem verpflichtenden Implantatregister lauter. Die US-amerikanische Aufsichtsbehörde FDA riet nicht zu einer vorsorglichen Implantatentfernung [31]. Jedoch sollten Ärzte bei Brustimplantat-Patienten, die Beschwerden an der Brust angeben, an diese Erkrankung denken [31]. Zur Therapie sei meist die komplette Entfernung des Implantates und des umgebenden Gewebes ausreichend [31]. Selten sei eine Bestrahlung notwendig [31].

Die Ereignisse um die PIP-Implantate hatten ebenfalls Forderungen zur Verbesserung der Sicherheit von Implantaten zur Folge. Hierzu sollte die Überwachung der benannten Stellen und der klinischen Studien verstärkt werden [35]. Die EU-Mitgliedstaaten müssten sicherstellen, dass die benannten Stellen, die in den Bewertungsprozess der Medizinprodukte vor Markteinführung involviert sind, alle Kriterien und Anforderungen erfüllen [35]. Unangekündigte Inspektionen der Hersteller durch die benannten Stellen sowie stichprobenartige Testungen von bestimmten Medizinprodukten seien ebenfalls wichtige Maßnahmen [35]. Zur Verbesserung der Kontrolle von Medizinprodukten muss ein nationales Register mit einem Medizinproduktidentifizierungssystem (UDI, Unique Device Identification System) eingeführt werden, das unter den Staaten und mit einem EU-System kompatibel wäre [35, 85].

4.6 Minipig-Modell

In dieser Studie wurde ein reproduzierbares subglanduläres Minipig-Modell zur Evaluation der Kapselbibrose etabliert, das gut mit der Histologie/Immunhistochemie,

Biomechanik und der klinischen Untersuchung korrelierte. In der Literatur waren nur wenige Studien beschrieben, in denen die Gewebereaktion auf Brustimplantate in Schweinen untersucht wurde. Göttinger Minipigs wurden dafür bisher nicht herangezogen. Meistens wurden unterschiedliche Nager in den experimentellen Studien verwendet. Allerdings kamen diese Studien zu keinem einheitlichen Ergebnis, das unter anderem auch durch die Vielfältigkeit der Modelle bedingt war. Beim Vergleich der Resultate aus tierexperimentellen Studien, die an Nagern durchgeführt wurden, mit den Ergebnissen aus klinischen Studien zeigten sich gegensätzliche Resultate [67]. Clugston et al. [21] vermuteten, dass die gegensätzlichen Resultate durch die vermehrte Beweglichkeit der Panniculus carnosus Region bei kleineren Tieren, in die die Brustimplantate häufig eingesetzt wurden, bedingt waren. Durch die Möglichkeit auf Grund der anatomischen Gegebenheiten im Miniaturschwein, die Implantate subglandulär, d. h. unter die Brustdrüse, zu platzieren, wurde das Problem der vermehrten Beweglichkeit der Panniculus carnosus Region umgangen. Zusätzlich zeigte auch die Hautstruktur beim Schwein viele Ähnlichkeiten mit dem Aufbau der menschlichen Haut [50, 68]. Die Haut war gut differenziert mit einer dicken Dermis, reich an elastischen Fasern und mäßig angeheftet an tiefere Strukturen [67]. Aufgrund der verhältnismäßig nicht zu groß gewählten Implantate bei gleichzeitig äußerst ähnlichem Aufbau der Schweine- und Menschenhaut wurde ein Durchhängen der Implantate, wie vormals bei Kaninchen beschrieben [67], vermieden. Ein weiterer Vorteil der Minipigs bestand in der Möglichkeit, pro Tier eine höhere Anzahl an Implantaten zu verwenden, wodurch die benötigte Tierzahl verringert werden konnte. Verglichen mit dem Kleintiermodell konnten bei deutlich realitätsgetreueren Implantatgrößen ausreichend große Abstände zwischen den Implantaten eingehalten werden. Dementsprechend

konnten die unterschiedlichen Kapseln sicher differenziert und dem jeweiligen Implantat zugeordnet werden. Zusammenfassend konnte durch das Minipig-Modell im Vergleich zu anderen Tiermodellen eine bestmögliche Annäherung an die physiologischen und pathophysiologischen Vorgänge beim Menschen erreicht werden [50, 68]. Im Vergleich zu Hausschweinen lag ein klarer Vorteil in dem praktischen Umgang mit den Tieren aufgrund des konstanten Gewichts und der geringen Größe, vor allem im Langzeitverlauf nach 20 Wochen. Dies vereinfachte sowohl die Haltung als auch das Handling bei der Operation und der klinischen Untersuchung. Insbesondere bei Langzeitstudien waren die Größen- und Gewichtszunahme anderer Schweinerassen nicht zu unterschätzen. Des Weiteren fiel positiv auf, dass die Minipigs direkt nach Einstellung die Haltungsräume in einen Schlaf- und Toilettenplatz unterteilten. Der Schlafplatz war stets sauber und frei von Stuhl. Im Hinblick auf die Wundkontamination war dieses Verhalten sehr vorteilhaft. Aus diesem Grund reichte der Opsite®-Sprühverband vollkommen aus, sodass auf größere Wundverbände verzichtet werden konnte. Dies erleichterte noch weiter den Umgang mit den Tieren und reduzierte die Belastung für die Tiere enorm. Insofern entfielen zusätzliche Maßnahmen zur Ruhigstellung beim Verbandswechsel und der Beißschutz zur Verhinderung der Entfernung der Verbände durch die Tiere selbst. Die Minipigs konnten auf die körperliche Untersuchung trainiert werden und gewöhnten sich daran schnell. Allen diesen Vorteilen stand der Kostenfaktor gegenüber. Die Tiere waren im Vergleich zu den Hausschweinen etwa um ein Vierfaches teurer in der Beschaffung.

In klinischen Studien war es meistens nicht möglich eine größere Anzahl von Implantaten und Gewebereaktionen von geringgradig ausgeprägten Kapselfibrosen

Baker I/II zu untersuchen, da eine Implantatrevision, bei der die Probengewinnung stattfand, bei geringgradigen Kapselfibrosen nicht indiziert war. In diesem Zusammenhang lag ein weiterer Vorteil des Minipig-Modells in der Möglichkeit klinisch unauffällige Implantate ebenso zu untersuchen wie klinisch auffällige und diese miteinander zu vergleichen. Dadurch konnten wir explorieren, dass die Integrin- β 1-Expression mit einer niedrigeren und eine erhöhte α -SMA mit einer höhergradigen histologischen sowie klinischen Kapselausprägung nach Baker sowie einer erhöhten Kapselsteifigkeit in der Biomechanik korrelierte. Folglich könnten durch die gezielte Förderung der Integrin- β 1-Expression oder die Suppression der α -SMA-Produktion wirksame Präventionsstrategien für die Reduktion der Kapselkontraktur entwickelt werden. Unter der Berücksichtigung der Dynamik im Verlauf zwischen 10 und 20 Wochen sollten diese Faktoren eine Wirksamkeit bzw. entsprechende Freisetzungskinetik von mindestens 20 Wochen besitzen, da eine deutliche Zunahme der Kapseldicke sowie Änderung des Expressionsmusters der o. g. Faktoren im Verlauf beobachtet wurde.

Das Carprofen, welches zu der Gruppe der nichtsteroidalen Antirheumatika gehörte und zur postoperativen Analgesie verwendet wurde, hatte neben der analgetischen auch eine entzündungshemmende Wirkung. Bei allen Tieren wurde die Substanz in den ersten 3 postoperativen Tagen gleichermaßen verabreicht, sodass es keinen Einfluss auf die Kontraktur bei den einzelnen Implantatoberflächen haben sollte. Dieser Zeitraum entspricht auch dem durchschnittlichen Zeitraum der postoperativen Analgesie mit nichtsteroidalen Antirheumatika nach Brustimplantateinsatz beim Menschen. Die Implantation unterschiedlicher Implantatoberflächen in ein Tier bot

insofern einen Vorteil, da äußerliche und innerliche Einflüsse in diesem Modell gleichsam auf alle Implantate wirkten.

Obwohl alle Tiere die Implantation und die Nachbeobachtungsperiode gut tolerierten, mussten die ersten zwei operierten Tiere, bei denen insgesamt 9 Implantate pro Tier aufgeteilt auf lediglich 2 Implantatlager eingesetzt wurden, aus der Auswertung herausgenommen werden. Aufgrund der großen Implantattaschen dislozierten die Implantate beim Vierfüßlergang der Schweine mit der Schwerkraft zur Mitte hin. Folglich waren die Implantate nicht mehr separat auswertbar, sodass in der 10-Wochen-Gruppe zwei Tiere weniger ausgewertet wurden. Aufgrund der reduzierten Tierzahl in der 10-Wochen-Gruppe konnte eine Auswirkung auf die Vergleichbarkeit der 10- und 20-Wochen-Gruppe nicht ausgeschlossen werden. Dennoch konnten wir höchst signifikante Ergebnisse ($p < 0,0001$) bezüglich der Kapseldicke aller untersuchten Implantatoberflächen (G vs. TK vs. TG) im Verlauf zwischen der 10- und 20-Wochen-Gruppe feststellen. Ebenso konnten signifikante Unterschiede in der Kapseldicke innerhalb der 20-Wochen-Gruppe zwischen den G- und TG- sowie TK- und TG-Implantaten beobachtet werden. Ferner konnten wir daraus wichtige Informationen zur Operationstechnik gewinnen und diese entsprechend optimieren.

Einen entscheidenden weiteren Vorteil dieser Studie stellte die gleiche Größe, Form und Gelkohäsivität der untersuchten Implantate dar. Folglich war der einzige unterschiedliche Faktor die Implantatoberfläche, das in klinischen Studien nicht immer gewährleistet werden konnte. Obwohl zu dem Thema Brustimplantate jährlich eine Vielzahl an Studien publiziert wurde, kamen diese aufgrund unterschiedlicher Studien-Designs sowie der Vielfalt der Implantathersteller und Implantattypen zu verschiedenen Ergebnissen. Es mangelte an Vergleichbarkeit. Als Folge konnten

z. B. Angaben für die Kapselfibroserate je nach Studie von 0-74 % variieren [29, 32]. Als mögliche Ursachen für die hohe Variabilität wurden Unterschiede in den verwendeten Implantattypen, der Dauer der Nachbeobachtungsperiode, den Studienzeitpunkten, der Miterfassung der Kapselfibrose Baker Grad II oder lediglich Baker Grad III/IV, Einschluss nur der Augmentationspatienten oder auch der rekonstruktiven Patientengruppe und der Art der Operation (primär vs. sekundär) [92]. Hinzu kam, dass kein einheitliches Klassifizierungssystem für Implantate existierte. Bei der Einteilung in Generationen zählten einige Autoren [15, 42, 77] die texturierten Implantate mit in die 3. Generation, während die Einteilung bei der 4. Generation mit hochkohäsiven Implantaten endete. Hingegen beschrieben andere [9, 13] die texturierten Implantate als vierte selbständige Generation und Implantate mit hochkohäsivem Gel als fünfte Generation. Die Einteilung nach den Zeitepisoden, in denen die Implantate eingesetzt wurden, bot eine bessere Übersicht [85], hatte aber den Nachteil, dass unter den Generationen, die bis heute eingesetzt wurden, nicht klar differenziert werden konnte. Der allgemeine Trend ging aktuell in Richtung der Oberflächenmodifikationen von Implantaten. Trotz der derzeit noch verbesserungswürdigen Kapselfibroseraten war das Silikon im Vergleich zu anderen alloplastischen Materialien, die im Laufe der Geschichte in die Brust implantiert wurden, weiterhin attraktiv für die medizinische Anwendung. Abgesehen von einem vergleichsweise natürlichen ästhetischen Ergebnis bestanden mehr als 50 Jahre Forschungserfahrung mit dem Silikon als Material speziell im Bereich der Mamma bezogen auf Biokompatibilität/Toxizität, Materialeigenschaften wie Abrieb/Abnutzung, Zug und Druckfestigkeit sowie auf Komplikationen und Einsatztechniken. Bei Brustimplantatmaterialien spielte auch die radiologische Strahlentransparenz eine wichtige Rolle, die bei der Entwicklung von neuen Biomaterialien mitberücksichtigt

werden musste. Nicht zu vernachlässigen war auch die Imitation des natürlichen Brustgewebes durch das Implantat, die z. B. durch das Silikongel besser erreicht werden konnte als durch Wasser [13]. In der Kette zwischen Forschung und klinischer Applikation standen Produktionsverfahren und die Möglichkeiten, diese Verfahren umzusetzen. Von diesem Aspekt her betrachtet wäre es vermutlich einfacher, einen zusätzlichen Produktionsschritt wie ein Beschichtungsverfahren hinzuzufügen, anstatt ein komplett neues Verfahren für die Herstellung eines neuen Materials etablieren zu müssen. Dennoch war es nicht ausgeschlossen, dass ein neues Implantatmaterial für die Mamma entwickelt werden könnte. Die effiziente Flächendeckung, Stabilität und Biokompatibilität machten, z. B. Polyedrisch-Oligomerische-Silsesquioxan-Poly(carbonat-urea)urethan-Derivate (POSS-PCU) attraktiv für Implantate [53]. Außerdem konnten POSS-Nanostrukturen als Drug-Delivery-Systeme verwendet werden und unter bestimmten Modifikationen antimikrobielle Eigenschaften aufweisen [53]. Wenn es zukünftig gelingen sollte diese drei Eigenschaften zu kombinieren, könnte dabei ein Implantat entstehen, das drei Ansätze zur Reduktion der Kapselkontraktur vereint: 1) Verbesserung der Oberflächenkompatibilität durch die Struktur der POSS-Nanokäfige mit geringerer Entzündungsreaktion bedingt durch die Konformationsänderung des Fibrinogens bei der Adsorption und erhöhter Resistenz gegen die Myeloperoxidase der Makrophagen [53] 2) Hemmung der molekularen Signalkaskade der Fibrosierung durch ein Medikament [53] und 3) Verhinderung der Biofilmbildung an der Implantatoberfläche [53].

Etwa 92 % der Kapselfibrosen traten innerhalb des ersten Jahres nach Implantation auf [5]. Der von uns gewählte Langzeitraum von 20 Wochen lag innerhalb dieser

Grenzen und war gut mit den verwendeten Zeiträumen in anderen tierexperimentellen Studien vergleichbar. In unserer Studie sahen wir eine eindeutige Zunahme schwergradiger Kapselbibrosen Baker III/IV sowie der Kapseldicke im Verlauf zwischen 10 und 20 Wochen. Dies verdeutlichte nochmals die Wichtigkeit von Langzeitdaten. Für das verwendete Modell konnte man schlussfolgern, dass für zuverlässige Ergebnisse mindestens ein Zeitraum von 20 Wochen gewählt werden sollte. Die vorliegende Orientierungsstudie bestätigte, dass es sich hierbei um ein adäquates präklinisches Modell handelte. Insofern wäre eine Folgestudie zur Erhebung von Langzeitdaten in dem etablierten Modell mit größeren Fallzahlen von Interesse.

Die vorliegende Studie stellte eine Orientierungsstudie dar, in der ein Großtiermodell entwickelt wurde, welches ein beim Menschen vorkommendes biologisches Phänomen untersuchte, nämlich die Kapselbibrose. Obwohl die gewonnenen Daten uns wichtige Erkenntnisse brachten, war eine Übertragung der Daten auf den Menschen nicht zu 100 % möglich. Durch die Standardisierung möglicher Einflussgrößen, wie das Material, Form und Gelkohäsivität, wurden Unterschiede auf die Oberflächenbeschaffenheit zurückgeführt. Für weitere Studien wäre es interessant, in dem entwickelten Modell poröse Silikonoberflächen mit einem größeren Spektrum an unterschiedlichen Porengrößen zu testen, eventuell über einen noch längeren Zeitraum. Eine klare Limitation der Studie lag in der kleinen Fallzahl, die aufgrund fehlender Vorwerte aus der Literatur als Orientierungsstudie ausgelegt war. Anhand unserer Ergebnisse können nun Fallzahlplanungen vorgenommen werden, um auch signifikante Ergebnisse im Bereich der Mikrobiologie und der Einteilung nach Baker zu bekommen. In diesem Zusammenhang wäre der Einfluss der Porengröße auf die

bakterielle Kolonisation der Implantatoberfläche und bindegewebigen Kapsel unter Verwendung der sensitiven Nachweisverfahren durch Vorbehandlung mittels Ultraschall und Dissoziation von Interesse. Vor diesem Hintergrund wäre es sinnvoll, eine Fortsetzung der Studie mit einer größeren Fallzahl anzustreben.

5 Zusammenfassung

Als wichtigstes Ergebnis dieser Studie ist festzuhalten, dass ein Zusammenhang zwischen der Oberflächentopografie der Brustimplantate und der Gewebeanantwort festgestellt werden konnte. In der vorliegenden Studie konnten wir sehen, dass kleintexturierte Implantatoberflächen eine signifikant biomechanisch weichere und histologisch dünnere Kapsel als großtexturierte Oberflächen bildeten. Diese Erkenntnisse gingen mit der klinischen Einschätzung nach Baker einher. Jedoch waren diese Effekte nicht signifikant unterschiedlich im Vergleich zwischen den kleintexturierten und glatten Implantatoberflächen im Studienzeitraum von 20 Wochen. Auf der anderen Seite sahen wir in der Histologie, dass texturierte Implantate eine andere morphologische Kapselstruktur aufwiesen als glatte Implantate. Demzufolge konnte nicht ausgeschlossen werden, dass die porösen Oberflächen zu einer Reduktion der Kapselkontraktur bei einer längeren Studienperiode und größeren Fallzahlen führen könnten. Ferner bestand die Möglichkeit, dass die richtige Porengröße, die zu einer signifikanten Reduktion der Kapselkontraktur führte, noch nicht gefunden wurde. Anhand der Ergebnisse konnte man vermuten, dass diese im Bereich zwischen den kleintexturierten und glatten Implantaten oder über den großtexturierten liegen könnte.

6 Interessenskonflikt

Die Studie wurde über einen Forschungsgrant von Mentor LLC (Santa Barbara, USA) finanziert.

7 Abkürzungen

A

AABS	Antiadhesive-Barrier-Solution
Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
AS-CTGF	Antisense-Transforming-growth-factor-beta-Oligonucleotid
ASPS	American Society of Plastic Surgeons

B

bzw.	beziehungsweise
------	-----------------

C

C	Celsius
Ca	Calcium
ca.	circa
cc	Kubikzentimeter
CE = EG	Europäische Gemeinschaft
CTGF	Connective-Tissue-Growth-Factor

D

D	Deutschland
d. h.	das heißt
DIEP-Lappen	Tiefer-inferiorer-epigastrischer Perforatorlappen

E

EZM	Extrazelluläre Matrix
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
et al.	et alii
etc.	et cetera

F

FDA	Food and Drug Administration
FELASA	Federation of European Laboratory Animal Science Associations
5-FU	5-Fluorouracil
G	
G	glatt
H	
HE	Hämatoxylin-Eosin
I	
IPF	Idiopathic-Pulmonary-Fibrosis
ISAPS	International Society of Aesthetic Plastic Surgery
i.v.	intravenös
K	
kD	Kilodalton
kg	Kilogramm
kV	Kilovolt
L	
LDM-Lappen	Musculus-Latissimus-dorsi-Lappen
M	
MESNA	2-Mercaptoethansulfonat-Natrium
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mm	Millimeter
P	
PBS	Phosphate-buffered-saline
PC	Phosphorylcholin
PDMS	Polydimethylsiloxan

PHEMA	Poly-2-hydroxyethylmethacrylat
PIP	Poly Implant Prothèse
pos.	positiv
POSS-PCU	Polyedrisch-Oligomerisches-Silsesquioxan-Poly(carbonat-urea)urethan
ppi	pores per inch
PU	Polyurethan
R	
REM	Rasterelektronenmikroskopie
S	
s.	siehe
SGI	Silikongelimplantat
SPF	Specific-Pathogen-Free
T	
Tab.	Tabelle
TG	Texturiert großporig
TGF- β -Inhibitor (p144)	Transforming-growth-factor-beta-Inhibitor (p144)
TGF- β -Rezeptor-Kinase-Inhibitor (SD208)	Transforming-growth-factor-beta-Rezeptor-Kinase-Inhibitor (SD208)
TK	Texturiert kleinporig
TNF- α	Tumor-Nekrose-Faktor-alpha
TRAM-Lappen	Transverser-Musculus-Rectus Abdominis-Lappen
Tris-HCL	Tris-(hydroxymethyl)-aminomethanhydrochlorid
2,4-TDA	2,4-Toluylendiamin
U	
UAW	unerwünschten Arzneimittelwirkungen

µm	Mikrometer
US	United States
USA	United States of America
V	
vs.	versus
Z	
z. B.	Zum Beispiel

8 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Verteilung der verwendeten Operationsverfahren zur Brustrekonstruktion im Jahr 2013.....	2
Abb. 2 Daten für 2013 - Anzahl der Brustaugmentationen und Brustrekonstruktionen mit Implantaten und Implantatentfernungen bei Brustaugmentations- und getrennt davon bei Brustrekonstruktionspatienten.....	3
Abb. 3 Geschichte alloplastischer Mammaimplantate von 1889-2012	5
Abb. 4 Prozentuale Darstellung der Ursachen für Reoperationen nach primärer Brustaugmentation mit Brustimplantaten der 3. und 4. Generation	6
Abb. 5 (A) Kapselfibrose Baker III rechts. (B) Explantationspräparat rechts.....	8
Abb. 6 Risikofaktoren für die Entstehung der Kapselfibrose.....	10
Abb. 7 Zusammenfassende Darstellung der o. g. experimentellen Ansätze zur Reduktion der Kapselfibrose.....	11
Abb. 8 Makroskopische Ansicht der Vorder- und Rückseite sowie eine Seitenansicht der 3 unterschiedlichen Implantatarten vor Implantation	17
Abb. 9 (A) Position der Implantate. (B) Position der Implantattaschen	22
Abb. 10 Übersicht über die Probenentnahme für die Mikrobiologie, Histologie, Immunhistochemie, Biomechanik und Rasterelektronenmikroskopie (REM).....	26
Abb. 11 (A) Schnittführung für die Histologie in Frontalebene. (B) Ausrichtung des Schnittes auf dem Objektträger und Markierung der implantatnahen Seite.....	28
Abb. 12 Darstellung der Anzahl der Leukozyten im Blut vor Implantation und nach einer Implantationsperiode von 10 und 20 Wochen.....	35

Abb. 13 Makroskopie der Explantate	36
Abb. 14 Klinische Darstellung des Operationsgebietes 14 Tage postoperativ.....	37
Abb. 15 (A) Auftreten der Kapsel­fibrose nach 10-wöchiger Implantation. (B) Auftreten der Kapsel­fibrose nach 20-wöchiger Implantation	38
Abb. 16 (A) Häufigkeitsverteilung der unterschiedlichen Bakterien auf der Haut der Minipigs. (B) Häufigkeitsverteilung der Bakterien, die in Kapseln bzw. auf Implantatoberflächen gefunden wurden.....	40
Abb. 17 (A) Mikrobiologie der Implantate/Kapseln nach 10 Wochen. (B) Mikrobiologie der Implantate/Kapseln nach 20 Wochen.....	41
Abb. 18 Rasterelektronenmikroskopie der Implantatoberflächen nach 10 Wochen..	44
Abb. 19 Rasterelektronenmikroskopie der Implantatoberflächen nach 20 Wochen...45	
Abb. 20 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen der Implantat zugewandten Seiten der fibrösen Kapseln der 3 Implantatarten nach 10 Wochen.....	47
Abb. 21 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen der Implantat zugewandten Seiten der fibrösen Kapseln der 3 Implantatarten nach 20 Wochen.....	48
Abb. 22 Das Kastendiagramm zeigt die Dicke der fibrotischen Kapseln nach 10- und 20-Wochen-Implantation.....	50
Abb. 23 Repräsentative Aufnahmen der histologischen Schnitte der G-, TK- und TG-Kapseln in der Masson-Trichrom-Goldner-Färbung nach 10 (A-C) und 20 (D-F) Wochen	52
Abb. 24 Repräsentative Aufnahmen der immunhistochemischen Färbungen für die Proteinexpression in den Kapseln der 10-Wochen-Gruppe.....	55

Abb. 25 Repräsentative Aufnahmen der immunhistochemischen Färbungen für die Proteinexpression in den Kapseln der 20-Wochen-Gruppe..... 57

Abb. 26 (A) Das Balkendiagramm zeigt die Steifigkeit der Implantate vor Implantation und nach 20-wöchiger Implantation. (B) Das Liniendiagramm zeigt Kraft vs. Deformation der Kompressionstestung der explantierten fibrotischen Kapseln..... 59

Abb. 27 Darstellung der wichtigsten Parameter, die in Kapseln um Brustimplantate erhöht oder erniedrigt sind und die Wirkung der verschiedenen Substanzen auf diese Parameter..... 82

9 Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Darstellung der kumulativen 6-Jahres-Häufigkeiten für Reoperationen, Kapselkontraktur Baker III/IV und Ruptur für hochkohäsive Silikongelimplantate der 5. Generation.....	7
Tab. 2 Gewicht der Tiere in kg.....	15
Tab. 3 Gruppenbeschreibung.....	15
Tab. 4 Implantatcharakteristika der 3 unterschiedlichen Implantatarten.....	19
Tab. 5 Baker-Klassifikation der Kapselfibrose	24
Tab. 6 Liste der primären Antikörper	31
Tab. 7 Übersicht über den gesamten Studienablauf.....	33
Tab. 8 Effekt der Trägersubstanzen auf die Kapselfibrose	88

10 Literaturverzeichnis

1. Adams WP, Jr., Haydon MS, Raniere J, Jr., Trott S, Marques M, Feliciano M, Robinson JB, Jr., Tang L, Brown SA. A rabbit model for capsular contracture: development and clinical implications. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117: 1214-1219; discussion 1220-1211
2. Ajmal N, Riordan CL, Cardwell N, Nanney LB, Shack RB. The effectiveness of sodium 2-mercaptoethane sulfonate (mesna) in reducing capsular formation around implants in a rabbit model. *Plast Reconstr Surg* 2003; 112: 1455-1461; discussion 1462-1453
3. Akali A, Khan U, Khaw PT, McGrouther AD. Decrease in adhesion formation by a single application of 5-fluorouracil after flexor tendon injury. *Plast Reconstr Surg* 1999; 103: 151-158
4. American Society of Plastic Surgeons (ASPS) - 2013 Plastic Surgery Statistics. Im Internet: <http://www.plasticsurgery.org/news/plastic-surgery-statistics/2013.html>; Stand: 10.01.2016
5. Araco A, Caruso R, Araco F, Overton J, Gravante G. Capsular contractures: a systematic review. *Plast Reconstr Surg* 2009; 124: 1808-1819
6. Ashammakhi N, Wimpenny I, Nikkola L, Yang Y. Electrospinning: methods and development of biodegradable nanofibres for drug release. *Journal of biomedical nanotechnology* 2009; 5: 1-19
7. B. Braun Melsungen AG. Produkte - Braunol®. Im Internet: <http://www.bbraun.de/cps/rde/xchg/bbraun-de/hs.xsl/products.html?prid=PRID00000770>; Stand: 05.05.2013
8. Barnsley GP, Sigurdson LJ, Barnsley SE. Textured surface breast implants in the prevention of capsular contracture among breast augmentation patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117: 2182-2190
9. Barr S, Bayat A. Breast implant surface development: perspectives on development and manufacture. *Aesthet Surg J* 2011; 31: 56-67

10. Barr S, Hill E, Bayat A. Current implant surface technology: an examination of their nanostructure and their influence on fibroblast alignment and biocompatibility. *Eplasty* 2009; 9: e22
11. Bastos EM, Neto MS, Alves MT, Garcia EB, Santos RA, Heink T, Pereira JB, Ferreira LM. Histologic analysis of zafirlukast's effect on capsule formation around silicone implants. *Aesthetic Plast Surg* 2007; 31: 559-565
12. Benlier E, Unal Y, Usta U, Top H, Aygit AC. Effect of verapamil on reduction of peri-implant capsular thickness. *Aesthetic Plast Surg* 2009; 33: 570-575
13. Berry MG, Davies DM. Breast augmentation: Part I--A review of the silicone prosthesis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2009; 63: 1761-1768
14. Berry MG, Stanek JJ. The PIP mammary prosthesis: a product recall study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2012; 65: 697-704
15. Bondurant S, Ernster VL, Herdman R. *Safety of Silicone Breast Implants*: Washington DC: National Academies Press; 2000
16. Brohim RM, Foresman PA, Hildebrandt PK, Rodeheaver GT. Early tissue reaction to textured breast implant surfaces. *Ann Plast Surg* 1992; 28: 354-362
17. Bucky LP, Ehrlich HP, Sohoni S, May JW, Jr. The capsule quality of saline-filled smooth silicone, textured silicone, and polyurethane implants in rabbits: a long-term study. *Plast Reconstr Surg* 1994; 93: 1123-1131; discussion 1132-1123
18. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Brustimplantate "PIP" und "Rofil": Risiken, Informationen, Empfehlungen. Im Internet: http://www.bfarm.de/DE/Medizinprodukte/risikoerfassung/empfehlungen/PIP/_node.html; Stand: 25.01.2012
19. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Maßnahmen von Herstellern - Sicherheitsinformation für Brustimplantate des Typs TiBREEZE, pfm medical titanium GmbH. Im Internet: http://www.bfarm.de/SharedDocs/Kundeninfos/DE/11/2012/0322-12_Kundeninfo_de.html?submit=Filtern&oneOfTheseWords=

- tibreeze; Stand: 25.01.2012
20. Caffee HH, Hathaway C. Polyurethane foam-covered implants and capsular contracture: a laboratory investigation. *Plast Reconstr Surg* 1990; 86: 708-710; discussion 711-704
 21. Clugston PA, Perry LC, Hammond DC, Maxwell GP. A rat model for capsular contracture: the effects of surface texturing. *Ann Plast Surg* 1994; 33: 595-599
 22. Cunningham B, McCue J. Safety and effectiveness of Mentor's MemoryGel implants at 6 years. *Aesthetic Plast Surg* 2009; 33: 440-444
 23. D'Andrea F, Nicoletti GF, Grella E, Grella R, Siniscalco D, Fuccio C, Rossi F, Maione S, De Novellis V. Modification of cysteinyl leukotriene receptor expression in capsular contracture: Preliminary results. *Ann Plast Surg* 2007; 58: 212-214
 24. Dancy A, Nassimizadeh A, Levick P. Capsular contracture - What are the risk factors? A 14 year series of 1400 consecutive augmentations. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2012; 65: 213-218
 25. Danino AM, Basmacioglu P, Saito S, Rocher F, Blanchet-Bardon C, Revol M, Servant JM. Comparison of the capsular response to the Biocell RTV and Mentor 1600 Siltex breast implant surface texturing: a scanning electron microscopic study. *Plast Reconstr Surg* 2001; 108: 2047-2052
 26. Darouiche RO, Meade R, Mansouri MD, Netscher DT. In vivo efficacy of antimicrobe-impregnated saline-filled silicone implants. *Plast Reconstr Surg* 2002; 109: 1352-1357
 27. Darouiche RO, Raad, II, Bodey GP, Musher DM. Antibiotic susceptibility of staphylococcal isolates from patients with vascular catheter-related bacteremia: potential role of the combination of minocycline and rifampin. *International journal of antimicrobial agents* 1995; 6: 31-36
 28. de Jonge MJ, Dumez H, Verweij J, Yarkoni S, Snyder D, Lacombe D, Marreaud S, Yamaguchi T, Punt CJ, van Oosterom A. Phase I and pharmacokinetic study of

- halofuginone, an oral quinazolinone derivative in patients with advanced solid tumours. *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990) 2006; 42: 1768-1774
29. Del Pozo JL, Tran NV, Petty PM, Johnson CH, Walsh MF, Bite U, Clay RP, Mandrekar JN, Piper KE, Steckelberg JM, Patel R. Pilot study of association of bacteria on breast implants with capsular contracture. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 1333-1337
30. Delclos KB, Blaydes B, Heflich RH, Smith BA. Assessment of DNA adducts and the frequency of 6-thioguanine resistant T-lymphocytes in F344 rats fed 2,4-toluenediamine or implanted with a toluenediisocyanate-containing polyester polyurethane foam. *Mutat Res* 1996; 367: 210-218
31. Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC) - Presseinformation: Anaplastisches Zell-Lymphom (ALCL): Brustimplantate können sehr seltene Krebsart auslösen. Im Internet: <https://www.dgpraec.de/node/291609>; Stand: 28.05.2017
32. Diao ZY, Fu HL, Nie CL, Hao LJ, Yang DP, Chen WH. Controlled release of transforming growth factor-beta receptor kinase inhibitor from thermosensitive Chitosan-based hydrogel: application for prevention of capsular contracture. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124: 284-290
33. Docheva D, Popov C, Mutschler W, Schieker M. Human mesenchymal stem cells in contact with their environment: surface characteristics and the integrin system. *Journal of cellular and molecular medicine* 2007; 11: 21-38
34. Electronic Medicines Compendium (EMC) - Hyaluronidase 1500 I.U. Powder for Solution for Injection/Infusion - Summary of Product Characteristics (SPC). Im Internet: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/7315>; Stand: 12.03.2015
35. European Commission. John Dalli - Commissioner for Health and Consumer Policy. Commissioner Dalli calls for immediate actions concerning the safety of medical devices. Statement in the press room of the Berlaymont Brussels. Im Internet: http://europa.eu/rapid/press-release_SPEECH-12-77_en.htm; Stand: 22.10.2015

36. European Medicines Agency (EMA) - Human medicines - Esbriet. Im Internet: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002154/human_med_001417.jsp&mid=WC0b01ac058001d125; Stand: 06.10.2015
37. Federation for Laboratory Animal Science Associations (FELASA). Recommendations. Im Internet: <http://www.felasa.eu/recommendations>; Stand: 04.01.2012
38. Friedman H, Stonerock C, Lefavre J, Yost M. The effect of seprafilm and interceed on capsule formation around silicone discs in a rat model. *J Invest Surg* 2004; 17: 271-281
39. Gancedo M, Ruiz-Corro L, Salazar-Montes A, Rincon AR, Armendariz-Borunda J. Pirfenidone prevents capsular contracture after mammary implantation. *Aesthetic Plast Surg* 2008; 32: 32-40
40. Ghanbari H, Cousins BG, Seifalian AM. A nanocage for nanomedicine: polyhedral oligomeric silsesquioxane (POSS). *Macromol Rapid Commun* 2011; 32: 1032-1046
41. Hammond DC, Migliori MM, Caplin DA, Garcia ME, Phillips CA. Mentor Contour Profile Gel implants: clinical outcomes at 6 years. *Plast Reconstr Surg* 2012; 129: 1381-1391
42. Henriksen TF, Fryzek JP, Holmich LR, McLaughlin JK, Kjoller K, Hoyer AP, Olsen JH, Friis S. Surgical intervention and capsular contracture after breast augmentation: a prospective study of risk factors. *Ann Plast Surg* 2005; 54: 343-351
43. Hester TR, Jr., Ford NF, Gale PJ, Hammett JL, Raymond R, Turnbull D, Frankos VH, Cohen MB. Measurement of 2,4-toluenediamine in urine and serum samples from women with Meme or Replicon breast implants. *Plast Reconstr Surg* 1997; 100: 1291-1298
44. Hinz B, Celetta G, Tomasek JJ, Gabbiani G, Chaponnier C. Alpha-smooth muscle actin expression upregulates fibroblast contractile activity. *Molecular biology of the cell* 2001; 12: 2730-2741

45. Hwang K, Sim HB, Huan F, Kim DJ. Myofibroblasts and capsular tissue tension in breast capsular contracture. *Aesthetic Plast Surg* 2010; 34: 716-721
46. Ibrahim Canter H, Konas E, Bozdogan O, Vargel I, Ozbatir B, Oner F, Erk Y. Effect of slow-release 5-Fluorouracil on capsule formation around silicone breast implants: an experimental study with mice. *Aesthetic Plast Surg* 2007; 31: 674-679
47. International Society of Aesthetic Plastic Surgery (ISAPS) - Global Statistics. Im Internet: <http://www.isaps.org/news/isaps-global-statistics>; Stand: 10.01.2016
48. Iwuagwu FC, Frame JD. Silicone breast implants: complications. *Br J Plast Surg* 1997; 50: 632-636
49. Jessel N, Oulad-Abdelghani M, Meyer F, Lavalle P, Haikel Y, Schaaf P, Voegel JC. Multiple and time-scheduled in situ DNA delivery mediated by beta-cyclodextrin embedded in a polyelectrolyte multilayer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 8618-8621
50. Johnson PE, Kernahan DA, Bauer BS. Dermal and epidermal response to soft-tissue expansion in the pig. *Plast Reconstr Surg* 1988; 81: 390-397
51. Joseph J, Mohanty M, Mohanan PV. Investigative study of myofibroblasts and cytokines in peri-implant tissue of silicone breast expander by rt-PCR in a rat model. *J Biomater Sci Polym Ed* 2010; 21: 1389-1402
52. Joseph J, Variathu KT, Mohanty M. Mediatory role of interleukin-6 in alpha smooth muscle actin induction and myofibroblast formation around silicone tissue expander. *J Biomed Mater Res A* 2013; 101: 2967-2973
53. Kannan RY, Salacinski HJ, Ghanavi JE, Narula A, Odlyha M, Peirovi H, Butler PE, Seifalian AM. Silsesquioxane nanocomposites as tissue implants. *Plast Reconstr Surg* 2007; 119: 1653-1662
54. Khan UD. Breast augmentation, antibiotic prophylaxis, and infection: comparative analysis of 1,628 primary augmentation mammoplasties assessing the role and efficacy of antibiotics prophylaxis duration. *Aesthetic Plast Surg* 2010; 34: 42-47

55. Knetsch MLW, Koole LH. New strategies in the development of antimicrobial coatings: the example of increasing usage of silver and silver nanoparticles. *Polymers* 2011; 3: 340-366
56. Ko CY, Ahn CY, Ko J, Chopra W, Shaw WW. Capsular synovial metaplasia as a common response to both textured and smooth implants. *Plast Reconstr Surg* 1996; 97: 1427-1433; discussion 1434-1425
57. Kuhn A, Singh S, Smith PD, Ko F, Falcone R, Lyle WG, Maggi SP, Wells KE, Robson MC. Periprosthetic breast capsules contain the fibrogenic cytokines TGF-beta1 and TGF-beta2, suggesting possible new treatment approaches. *Ann Plast Surg* 2000; 44: 387-391
58. Levy L, Broad S, Diekmann D, Evans RD, Watt FM. β 1 integrins regulate keratinocyte adhesion and differentiation by distinct mechanisms. *Molecular biology of the cell* 2000; 11: 453-466
59. Lew DH, Yoon JH, Hong JW, Tark KC. Efficacy of antiadhesion barrier solution on periimplant capsule formation in a white rat model. *Ann Plast Surg* 2010; 65: 254-258
60. Lossing C, Hansson HA. Peptide growth factors and myofibroblasts in capsules around human breast implants. *Plast Reconstr Surg* 1993; 91: 1277-1286
61. Luu HM, Hutter JC, Bushar HF. A physiologically based pharmacokinetic model for 2,4-toluenediamine leached from polyurethane foam-covered breast implants. *Environ Health Perspect* 1998; 106: 393-400
62. Manuskiatti W, Fitzpatrick RE. Treatment response of keloidal and hypertrophic sternotomy scars: comparison among intralesional corticosteroid, 5-fluorouracil, and 585-nm flashlamp-pumped pulsed-dye laser treatments. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1149-1155
63. Marques M, Brown SA, Rodrigues-Pereira P, Natalia M, Cordeiro DS, Morales-Helguera A, Cobrado L, Queiros L, Freitas R, Fernandes J, Correia-Sa I, Rodrigues

- AG, Amarante J. Animal model of implant capsular contracture: effects of chitosan. *Aesthet Surg J* 2011; 31: 540-550
64. Mazaheri MK, Schultz GS, Blalock TD, Caffee HH, Chin GA. Role of connective tissue growth factor in breast implant elastomer capsular formation. *Ann Plast Surg* 2003; 50: 263-268; discussion 268
65. Mazzali M, Kipari T, Ophascharoensuk V, Wesson J, Johnson R, Hughes J. Osteopontin—a molecule for all seasons. *Qjm* 2002; 95: 3-13
66. Mendes PR, Bins-Ely J, Lima EA, Vasconcellos ZA, d'Acampora AJ, Neves RD. Histological study on acute inflammatory reaction to polyurethane-coated silicone implants in rats. *Acta Cir Bras* 2008; 23: 93-101
67. Minami E, Koh IH, Ferreira JC, Waitzberg AF, Chifferi V, Rosewick TF, Pereira MD, Saldiva PH, de Figueiredo LF. The composition and behavior of capsules around smooth and textured breast implants in pigs. *Plast Reconstr Surg* 2006; 118: 874-884
68. Montagna W, Yun JS. The skin of the domestic pig. *J Invest Dermatol* 1964; 42: 11-21
69. Moreira M, Fagundes DJ, de Jesus Simoes M, de Oliveira MC, Dos Santos Previdelli IT, Moreira AC. Zafirlukast pocket delivery impairs the capsule healing around textured implants in rats. *Aesthetic Plast Surg* 2009; 33: 90-97
70. Olbrich KC, Meade R, Bruno W, Heller L, Klitzman B, Levin LS. Halofuginone inhibits collagen deposition in fibrous capsules around implants. *Ann Plast Surg* 2005; 54: 293-296; discussion 296
71. Pajkos A, Deva AK, Vickery K, Cope C, Chang L, Cossart YE. Detection of subclinical infection in significant breast implant capsules. *Plast Reconstr Surg* 2003; 111: 1605-1611
72. Pavlukhina S, Sukhishvili S. Polymer assemblies for controlled delivery of bioactive molecules from surfaces. *Advanced drug delivery reviews* 2011; 63: 822-836
73. Peters WJ, Smith DC. Ivalon breast prostheses: evaluation 19 years after implantation. *Plast Reconstr Surg* 1981; 67: 514-518

74. Picha GJ, Goldstein JA, Stohr E. Natural-Y Meme polyurethane versus smooth silicone: analysis of the soft-tissue interaction from 3 days to 1 year in the rat animal model. *Plast Reconstr Surg* 1990; 85: 903-916
75. Prantl L, Burgers R, Schreml S, Zellner J, Gosau M. A novel antibacterial silicone implant material with short- and long-term release of copper ions. *Plast Reconstr Surg* 2010; 125: 78e-80e
76. Prantl L, Schreml S, Fichtner-Feigl S, Poppl N, Roll C, Eisenmann-Klein M, Hofstadter F. [Histological and immunohistochemical investigations with capsular contracture after breast augmentation with smooth silicone gel implants]. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2006; 38: 224-232
77. Puskas JE, Luebbers MT. Breast implants: the good, the bad and the ugly. Can nanotechnology improve implants? *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* 2012; 4: 153-168
78. Ransjo U, Asplund OA, Gylbert L, Jurell G. Bacteria in the female breast. *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery* 1985; 19: 87-89
79. Ratner BD. New ideas in biomaterials science--a path to engineered biomaterials. *Journal of biomedical materials research* 1993; 27: 837-850
80. Rudolph R, Abraham J, Vecchione T, Guber S, Woodward M. Myofibroblasts and free silicon around breast implants. *Plast Reconstr Surg* 1978; 62: 185-196
81. Ruiz-de-Erenchun R, Dotor de las Herrerias J, Hontanilla B. Use of the transforming growth factor-beta1 inhibitor peptide in periprosthetic capsular fibrosis: experimental model with tetraglycerol dipalmitate. *Plast Reconstr Surg* 2005; 116: 1370-1378
82. San-Martin A, Dotor J, Martinez F, Hontanilla B. Effect of the inhibitor peptide of the transforming growth factor beta (p144) in a new silicone pericapsular fibrotic model in pigs. *Aesthetic Plast Surg* 2010; 34: 430-437

83. Schlesinger SL, Ellenbogen R, Desvigne MN, Svehlak S, Heck R. Zafirlukast (Accolate): A new treatment for capsular contracture. *Aesthet Surg J* 2002; 22: 329-336
84. Schreml S, Heine N, Eisenmann-Klein M, Prantl L. Bacterial colonization is of major relevance for high-grade capsular contracture after augmentation mammoplasty. *Ann Plast Surg* 2007; 59: 126-130
85. Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR) Safety of PIP Silicone Breast Implants. Im Internet: http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/scenihr_09-13/opinions_en.htm#id2; Stand: 15.02.2012
86. Scuderi N, Mazzocchi M, Rubino C. Effects of zafirlukast on capsular contracture: controlled study measuring the mammary compliance. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2007; 20: 577-584
87. Spano A, Palmieri B, Taidelli TP, Nava MB. Reduction of capsular thickness around silicone breast implants by zafirlukast in rats. *Eur Surg Res* 2008; 41: 8-14
88. Spear SL, Murphy DK, Slicton A, Walker PS. Inamed silicone breast implant core study results at 6 years. *Plast Reconstr Surg* 2007; 120: 8S-16S; discussion 17S-18S
89. Spyropoulou GA, Papalois A, Batistatou A, Doukas M, Tsoutsos D. Can the use of hyaluronidase reduce capsule formation? *Aesthetic Plast Surg* 2011; 35: 782-788
90. Steiert A, Reimers K, Burke W, Zapf A, Vogt P. Covalent vectored binding of functional proteins by bifunctional crosslinking at silicone interfaces. *J Biomed Mater Res A* 2012; 100: 1248-1255
91. Stump A, Holton LH, 3rd, Connor J, Harper JR, Slezak S, Silverman RP. The use of acellular dermal matrix to prevent capsule formation around implants in a primate model. *Plast Reconstr Surg* 2009; 124: 82-91
92. Sukhova I, Muller D, Eisenmann-Klein M, Machens HG, Schantz JT. [Quo vadis? Breast implants--current trends and new concepts]. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2012; 44: 240-253

93. Swissmedic. Schweizerisches Heilmittelinstitut. Medienmitteilung Swissmedic stoppt den Einsatz von titanbeschichteten Brustimplantaten. Im Internet: [https://www.swissmedic.ch/suchen/index.html?q=tibreeze\(=de&search=&page=1](https://www.swissmedic.ch/suchen/index.html?q=tibreeze(=de&search=&page=1); Stand: 08.11.2004
94. Tamboto H, Vickery K, Deva AK. Subclinical (biofilm) infection causes capsular contracture in a porcine model following augmentation mammoplasty. *Plast Reconstr Surg* 2010; 126: 835-842
95. Tan KT, Wijeratne D, Shih B, Baidam AD, Bayat A. Tumour necrosis factor-alpha expression is associated with increased severity of periprosthetic breast capsular contracture. *Eur Surg Res* 2010; 45: 327-332
96. Tate MC, García AJ, Keselowsky BG, Schumm MA, Archer DR, LaPlaca MC. Specific β 1 integrins mediate adhesion, migration, and differentiation of neural progenitors derived from the embryonic striatum. *Molecular and Cellular Neuroscience* 2004; 27: 22-31
97. Teixido J, Hemler M, Greenberger J, Anklesaria P. Role of beta 1 and beta 2 integrins in the adhesion of human CD34hi stem cells to bone marrow stroma. *Journal of Clinical Investigation* 1992; 90: 358
98. Twaites BR, Wilton LV, Shakir SA. Safety of zafirlukast: results of a postmarketing surveillance study on 7976 patients in England. *Drug safety* 2007; 30: 419-429
99. Vacanti FX. PHEMA as a fibrous capsule-resistant breast prosthesis. *Plast Reconstr Surg* 2004; 113: 949-952
100. van Heerden J, Turner M, Hoffmann D, Moolman J. Antimicrobial coating agents: can biofilm formation on a breast implant be prevented? *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2009; 62: 610-617
101. Van Zele D, Heymans O. Breast implants. A review. *Acta Chir Belg* 2004; 104: 158-165

102. Veras-Castillo ER, Cardenas-Camarena L, Lyra-Gonzalez I, Munoz-Valle JF, Lucano-Landeros S, Guerrerosantos J, Gonzalez-Ulloa B, Mercado-Barajas JL, Sanchez-Parada MG, Azabache-Wennnceslao R, Armendariz-Borunda J. Controlled clinical trial with pirfenidone in the treatment of breast capsular contracture: association of TGF-beta polymorphisms. *Ann Plast Surg* 2013; 70: 16-22
103. Virden CP, Dobke MK, Stein P, Parsons CL, Frank DH. Subclinical infection of the silicone breast implant surface as a possible cause of capsular contracture. *Aesthetic Plast Surg* 1992; 16: 173-179
104. von Recum AF, van Kooten TG. The influence of micro-topography on cellular response and the implications for silicone implants. *J Biomater Sci Polym Ed* 1995; 7: 181-198
105. Wiener TC. Relationship of incision choice to capsular contracture. *Aesthetic Plast Surg* 2008; 32: 303-306
106. Wong CH, Samuel M, Tan BK, Song C. Capsular contracture in subglandular breast augmentation with textured versus smooth breast implants: a systematic review. *Plast Reconstr Surg* 2006; 118: 1224-1236
107. Zeplin PH, Larena-Avellaneda A, Jordan M, Laske M, Schmidt K. Phosphorylcholine-coated silicone implants: effect on inflammatory response and fibrous capsule formation. *Ann Plast Surg* 2010; 65: 560-564
108. Zeplin PH, Larena-Avellaneda A, Schmidt K. Surface modification of silicone breast implants by binding the antifibrotic drug halofuginone reduces capsular fibrosis. *Plast Reconstr Surg* 2010; 126: 266-274
109. Zimman OA, Toblli J, Stella I, Ferder M, Ferder L, Inserra F. The effects of angiotensin-converting-enzyme inhibitors on the fibrous envelope around mammary implants. *Plast Reconstr Surg* 2007; 120: 2025-2033

11 Publikationen aus dieser wissenschaftlichen Arbeit

Kongressvorträge

2014

*Sukhova I, *Chhaya MP, Hutmacher DW, Mueller DF, Machens HG, Schilling AF, Schantz JT. In vivo evaluation of newly modified breast implant surfaces in a Minipig-Model. 18. Chirurgische Forschungstage – Implantatforschung. Hannover, 09.-11.10.2014. * contributed equally to this work

*Sukhova I, *Chhaya MP, Hutmacher DW, Mueller DF, Machens HG, Schilling AF, Schantz JT. In vivo evaluation of newly modified breast implant surfaces in a Minipig-Model. 45. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC). München, 11.-13.09.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House. 2014. Doc264 doi: 10.3205/14dgpraec121. Published: 2014 Sept 3. * contributed equally to this work

Wissenschaftliche Artikel

2016

*Sukhova I, *Chhaya MP, Hutmacher DW, Mueller DF, Machens HG, Schilling AF, Schantz JT. In vivo evaluation of newly modified breast implant surfaces in a Minipig-Model. Eingereicht in Biomaterials. * contributed equally to this work

2012

Sukhova I, Muller D, Eisenmann-Klein M, Machens HG, Schantz JT. Quo vadis? Breast implants - current trends and new concepts. Handchir Mikrochir Plast Chir. 2012 Aug; 44(4):240-53. doi: 10.1055/s-0032-1321891. Epub 2012 Aug 29.

Posterpräsentationen

2012

Sukhova I, Müller D, Eisenmann-Klein M, Machens HG, Schantz JT. Quo vadis? Brustimplantate – aktuelle Entwicklungen und neue Konzepte. 32. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie.05.-07.07.2012 Stuttgart

Sukhova I, Müller D, Eisenmann-Klein M, Machens HG, Schantz JT. Brustimplantate: State of the Art. 43. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC). Bremen, 13.-15.09.2012. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House. 2012. DocBCHIP11. doi: 10.3205/ 12dgpraec 162. Published: 2012 Sept 10.

12 Danksagung

Einen ganz besonderen Dank möchte an dieser Stelle Herrn PD Dr. med. J.T. Schantz aussprechen, der diese Arbeit betreute. Dabei hatte er mit viel Geduld immer ein offenes Ohr für Fragen und Ideen und unterstützte mich stets hervorragend. Herrn Prof. Dr. med. L. Kovacs danke ich für die Übernahme der Betreuung im weiteren Verlauf, nachdem PD Dr. med. J.T. Schantz aus besonderen Umständen heraus, diese nicht mehr weiterführen konnte. Des Weiteren möchte ich mich ganz herzlich bei dem Leiter der Klinik und Poliklinik für Plastische Chirurgie und Handchirurgie, Herrn Prof. H.-G. Machens, für die freundliche Unterstützung dieses Projektes bedanken. Ein weiterer Dank geht an unsere Kooperationspartner, Herrn Prof. D. Hutmacher und Herrn M. Chhaya, PhD, von der Queensland University of Technology für die Unterstützung, insbesondere im Bereich der Biomechanik, der Auswertung der Daten und der Verfassung der Zeitschriftenpublikation. Ferner möchte ich mich bei der Firma Mentor für die finanzielle Unterstützung und die Implantatherstellung für diese Studie bedanken. Einen weiteren ganz besonderen Dank möchte ich meiner Familie widmen, die mir während der ganzen Zeit immer zur Seite stand und mich liebevoll unterstützte.