

**AUS DEM UNIVERSITÄSKLINIKUM MÜNSTER  
INSTITUT FÜR KLINISCHE RADIOLOGIE**

- Direktor: Universitäts-Professor Dr. med. W. Heindel -

**EINFLUSS VON KOMPLIKATIONEN AUF DIE KAPSELBILDUNG  
UM UNTERSCHIEDLICH GEFÜLLTE BRUSTIMPLANTATE UND  
ANDERE ORGANISCHE VERÄNDERUNGEN IN EINEM  
TIERMODELL**

**INAUGURAL-DISSERTATION**

zur

**Erlangung des doctor medicinae  
der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster**

**vorgelegt von  
FRIEDERIKE HERCHENRÖDER  
aus Eutin, Deutschland**

**2004**

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen  
Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Bettina Pfeiderer  
2. Berichterstatter: Prof. Dr. W. Böcker

Tag der mündlichen Prüfung: 30.06.2004

**Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Institut für klinische Radiologie  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. W. Heindel -**

**Referent: Prof. Dr. Bettina Pfeiderer  
Koreferent: Prof. Dr. W. Böcker**

## **Zusammenfassung**

- Einfluss von Komplikationen auf die Kapselbildung um unterschiedlich gefüllte Brustimplantate und andere organische Veränderungen in einem Tiermodell -

Friederike Herchenröder

Seit Jahrzehnten findet Silikongel nicht nur im Bereich der Brustprothesen, sondern auch auf dem gesamten Gebiet der Medizin, zum Beispiel bei der Benutzung von Kathetern, Verwendung. Symptome und Beschwerden, die seit den 60er-Jahren eventuell in Zusammenhang mit Silikonimplantaten auftraten und gebracht wurden, werden bis heute kontrovers diskutiert und führen weiterhin zur Suche nach alternativen Materialien.

So wird seit einigen Jahren im Bereich der Brustprothesen alternativ zu Silikon kohäsives Silikon, Hydrogel (seit Dezember 2000 nicht mehr im Handel erhältlich), Sojaöl (inzwischen vom Markt genommen) und Kochsalz verwendet.

Unsere Studie untersuchte die Kapselbildung um verschieden gefüllte Implantate (n = 19 mit Kochsalz, n = 14 mit Silikon, n = 17 mit kohäsivem Silikon, n = 19 mit Hydrogel) sowie andere organische Veränderungen (Bsp. Leber, Milz, Lymphknoten) in einem Rattenmodell. Dafür wurde diesen jeweils ein Implantat subcutan in eine Hauttasche implantiert und nach 3 bzw. 6 Monaten getötet. Traten Wunddehiscenzen auf, besonders häufig bei Kochsalz und Hydrogel, wurden sie früher getötet

Kapseln und Organe wurden histologisch und immunhistologisch untersucht. Es wurde deutlich, dass die Ausbildung der Kapseldicke in einem engen Zusammenhang mit dem Grad der Entzündung, der Fibrose und dem verwendeten Material steht. Besonders starke Kapselbildung fanden wir in diesem Zusammenhang bei Hydrogel. Des Weiteren konzentrierten wir uns auf den Nachweis des monoklonalen Antikörpers AIF-1 (Allograft inflammatory Factor-1), der auf aktivierte Makrophagen exprimiert wird und vermehrt in chronisch entzündlich verändertem Gewebe anzutreffen ist. Eine positive Korrelation zeigte sich zwischen diesem Marker und der Kapseldicke, sowie Grad der Entzündung ( $p < 0,0001$ ). Bei Silikon und Kochsalz fand sich nach 6 Monaten eine geringfügige Fibrosebildung, bei kohäsivem Silikon eine stärkere. Besonders auffällig bei unseren Ergebnissen war jedoch die starke Entzündungsreaktion auf Hydrogelimplantate mit einem erhöhten Nachweis von AIF-1. Diese Entzündungsreaktion ist abhängig von der Implantationszeit. Es zeigt sich ein deutlicher Anstieg nach 6 Monaten.

Des Weiteren konnten wir vergrößerte axilläre Lymphknoten, Granulombildung in der Leber, abhängig von der Stärke der Entzündung, jedoch nicht vom Füllmaterial, feststellen.

Keine histopathologischen Befunde bzw. Veränderungen konnten wir für Gehirn, Herz, Niere, Aorta, Subcutis und Lymphknoten nachweisen.

Mit unserem Tiermodell haben wir eine gute Alternative gefunden, um zeigen zu können, welche Komplikationen bei Brustimplantaten mit verschiedenen Füllungsmaterialien auftreten können. Denn unsere Ergebnisse an unserem Tiermodell, konnten bisherige Nebenwirkungen, die an Menschen nach einer Brustaugmentation festgestellt wurden, nur unterstützen und bekräftigen.

Weitere Studien sind jedoch noch nötig, die insbesondere ihren Schwerpunkt auf Langzeitimplantation, in Abhängigkeit vom Füllmaterial sowie deren Folgeoperationen, richten und überprüfen.

Für meine Eltern

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>Seite</b>
<b>I. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Silikonimplantate	2
1.1.1 Aufbau der Brustimplantate	2
1.1.2 Implantationsmöglichkeiten und deren Operationsweisen	2
1.1.3 Chemie der Polysiloxane	3
1.1.4 Komplikationen und „Nebenwirkungen“ der Implantate	4
1.1.4.1 Verschiedene Oberflächenbeschichtungen der Brustimplantate	4
1.1.4.2 Implantatrupturen	5
1.1.4.3 Oberflächenbeschaffenheit und lokale Komplikationen	6
1.1.4.4 Systemische Komplikation oder assoziierte Erkrankungen	7
1.1.5 Verteilung von Silikon in vivo	10
1.1.6 Wirkung von Silikon in vivo	13
1.1.7 Hydrogelimplantate	15
1.1.7.1 Chemie der Hydrogele	15
1.1.7.2 Komplikationen der Hydrogelimplantate	15
1.1.8 Kochsalzprothesen	17
1.1.8.1 Kochsalzprothesen und deren Verwendungsmöglichkeiten	17
1.1.8.2 Kapselkontrakturen von Kochsalzimplantaten	18
1.1.8.3 Deflationen	18
1.1.8.4 Implantationszeiten	19
1.1.8.5 Komplikationen	19
1.1.9 Brustimplantate bei Tumorenpatientinnen und Einfluss der Therapie	20
1.1.10 Brustimplantate und medizinische Untersuchungen	20
<b>II. Fragestellungen</b>	<b>22</b>
<b>III. Material und Methode</b>	<b>23</b>
3.1 Grundlagen der Nachweisverfahren	23
3.2 Erstellen eines histologischen Schnittpräparates	23
3.3 AIF-1 (Allograft inflammatory Factor - 1)	24
3.4 Immunhistochemie	24
3.4.1 Antigen- und Antikörper	25
3.4.2 Die immunhistochemische indirekte Methode der AIF-1 Antigen-Anfärbung	25
<b>Die Färbung vollzieht sich in folgenden Schritten</b>	<b>28</b>
3.5 Tierkollektiv	29
3.5.1 Akklimatisierung der Tiere und Tierhaltung	30
3.6 Verwendetes Material und deren Eigenschaften	30

## Inhaltsangabe

---

3.6.1 Bau der Modellimplantate	31
3.7 Op-Vorbereitung und Planung	32
3.7.1 Operation und Post-Op-Nachsorge	33
3.8 Tierhaltung und Tötung der Tiere	34
3.9 Sektion der Tiere und Verarbeitung der Organe	34
3.9.1 Entnahme der Organe	34
3.10 Materialien und Ansätze	35
1) Antikörper	35
2) Chemikalien	35
3) Puffer und sonstige Ansätze	36
4) Antikörperverdünnungen	36
5) Sonstige Materialien	36
<b>IV. Datenanalyse</b>	<b>37</b>
4.1 Statistische Auswertungen	37
4.2 Auswertungsparameter	38
4.3 Auswertungen der immunhistochemischen Evaluation der Prothesenkapsel	38
4.4 Auswertekriterien der Lebergranulome	38
<b>V. Ergebnisse</b>	<b>39</b>
5.1 Tierkollektiv	39
5.2 Histologische Ergebnisse	41
5.2.1 Makroskopische Prothesenveränderungen	41
5.2.2 Prothesenkapsel und Komplikationen	44
<b>Einfluss des Füllmaterials</b>	46
- Prothesenkapseldicke	49
- Immunhistochemie	52
5.2.3 Axilläre und poplitäre Lymphknotenveränderungen	57
5.2.4 Milzveränderungen	59
5.2.5 Lungenveränderungen	60
5.2.6 Leberveränderungen und Granulombildung	60
5.2.6.1 Histologische Charakterisierungen	60
5.2.6.2 Ergebnisse der positiv angefärbten Makrophagen in den Lebergranulomen	64
5.2.7 Gewichtsveränderungen im Zusammenhang mit Brustimplantaten	65
5.2.8 Ergebnisdarstellung der organisch-pathologischen Veränderungen bei Tieren ohne Wunddehiszenz	65

<b>VI.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>67</b>
	6.1 Histologische Ergebnisse	68
	6.1.1 Charakterisierung der Prothesenkapsel und Prothesenkapseldicke	68
	6.1.2 Beurteilung der Granulomentstehung und Häufigkeit in der Leber in Abhängigkeit vom verwendeten Füllmaterial	71
	6.1.3 Pathologie der Milz	72
	6.1.4 Pathologie der Lymphknoten	73
	6.2 Immunhistochemische Ergebnisse in Abhängigkeit der Expression des chronischen Entzündungsmarkers AIF-1	74
	6.3 Mögliche Verfälschungen der Ergebnisse durch verändertes Füllmaterial	78
<b>VII.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>79</b>
<b>VIII.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>90</b>
<b>IX.</b>	<b>Anhang</b>	<b>92</b>
	Auswertebogen	92
<b>X.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>96</b>

## I. Einleitung

Silikon wurde als Biomaterial in den letzten 30 Jahren nicht nur in der rekonstruktiven und kosmetischen Chirurgie, sondern auch in vielen anderen Bereichen der Medizin aufgrund seiner guten Bioverträglichkeit angewendet [1]. Zunächst wurde der kosmetische Brustaufbau während des Zweiten Weltkrieges in Japan durchgeführt, als japanische Frauen ihre Brüste durch direkte Injektionen mit Paraffin oder Silikonöl vergrößern ließen [2]. Silikonbrustimplantate werden seit 1962 in den Vereinigten Staaten eingesetzt. Schätzungsweise haben nach den Angaben der amerikanischen "Food and Drug Administration" (FDA) 1 bis 2 Millionen Frauen Silikonbrustimplantate erhalten [3]. Während in den 70er und 80er Jahren vermutet wurde, dass Silikon keine lokalen bzw. allgemein systemischen Wirkungen auf das umliegende Gewebe oder andere weiter entfernte Gewebe hat, konnte nachgewiesen werden, dass freies Silikon nicht nur aus rupturierten, sondern auch aus intakten Brustimplantaten in angrenzendes Gewebe diffundiert und in weit entfernt gelegene Organe transportiert werden kann [4-10].

Es wurde gezeigt, dass Silikon nicht inert, sondern im Körper oxidativ zuerst zu hydrolysiertem Silikon, Silika ( $\text{SiO}_2$ ) und Siliziumkomplexen verstoffwechselt wird [5-7, 11-13].

Aufgrund von immer wieder neuen veröffentlichten wissenschaftlichen Berichten, dass Silikonbrustimplantate als Ursache für neue Krankheitsbilder möglicherweise verantwortlich gemacht werden könnten [9, 14-19], wurde 1992 von der FDA entschieden, Silikonbrustimplantate in den Vereinigten Staaten vom Markt zu nehmen. Brustimplantate, die zur weiteren Forschung in kontrollierten Studien eingesetzt wurden oder aber mit Kochsalz gefüllt waren, waren davon ausgenommen [20]. In fast allen Ländern Europas können Silikonbrustimplantate immer noch ohne Einschränkung implantiert werden.

Nachdem durch die FDA schon im Jahre 1992 Silikonbrustimplantate in den Vereinigten Staaten vom Markt genommen wurden, warnte die MDA (Medial Devices Agency) in Großbritannien (Dezember 2000) aufgrund von unzureichenden Studien vor den, seit 1996 (NovaGold TM) und 1994 (PVP

Hydrogel / französischer Hersteller) in Großbritannien verwendeten Hydrogelimplantaten [21]. Die französische Herstellerfirma reagierte sofort und nahm in Großbritannien die Implantate vom Markt, während die Firma NovaGold TM keine sofortige Reaktion zeigte. Die MDA beschloss daher als Vorsichtsmaßnahme bis neue Studien vorliegen, keine Implantationen von Implantaten der Firma NovaGold TM mehr zu zulassen [21].

## **1.1 Silikonimplantate**

### **1.1.1 Aufbau der Brustimplantate**

Gewöhnlich bestehen Silikonbrustimplantate aus einer Silikonelastomeraußenhülle, deren Dicke 200-300 µm beträgt. Bei dem Füllmaterial handelt es sich um Silikongel, einem leicht vernetzten Copolymer aus Polydimethylsiloxan (PDMS) und Polyvinylsiloxan. Brustimplantate variieren in Bezug auf das Volumen normalerweise zwischen 70 und 250 ccm. Bei Bedarf können sie aber auch erheblich größer sein. Bei manchen Brustprothesen ist die Silikonaußenhülle zusätzlich mit Polyurethan beschichtet, um das Risiko einer Kapselneubildung zu reduzieren [22]. Neben einlumigen Prothesen finden zusätzlich auch bilumige Brustimplantate Verwendung, die aus einer inneren mit Silikongel gefüllten großen Kammer und einer mit Kochsalz gefüllten äußeren Kammer bestehen. Sie werden als Doppellumenprothesen bezeichnet.

### **1.1.2 Implantationsmöglichkeiten und deren Operationsweisen**

Ein Implantat kann entweder submuskulär (M. pectoralis major) oder aber subglandulär implantiert werden. Vorteile beim submuskulären Sitz sind eine geringere Kapselkontrakturrate und eine bessere Palpationsmöglichkeit. Zusätzlich hat man eine bessere Übersicht des eigentlichen Brustgewebes bei der Mammographie. Diese ist sonst durch Überlagerung mit den Implantaten

erschwert. Der Vorteil des subglandulären Sitzes besteht in dem weniger schmerzhaften und leichteren Herankommen bei einer Reoperation.

### 1.1.3 Chemie der Polysiloxane

Silikon ist ein allgemeiner Begriff zur Beschreibung eines vollständigen synthetisch hergestellten Polymers. Es setzt sich aus Wiederholungen von Si-O-Einheiten und organischen Seitengruppen zusammen. Diese sind mit dem Siliziumatom über Silizium-Kohlenstoffverbindungen verknüpft (Abb. 1). (Die strukturelle Grundlage und das einfachste Silikon sind die Polydimethylsiloxane oder PDMS  $(-(\text{-CCH}_3)_2\text{-SiO-})_n$ ). Silikongel, gängigstes Füllmaterial eines Brustimplantates, entsteht mit Hilfe eines Platinkatalisators durch Vernetzung von Vinylpolysiloxanen.

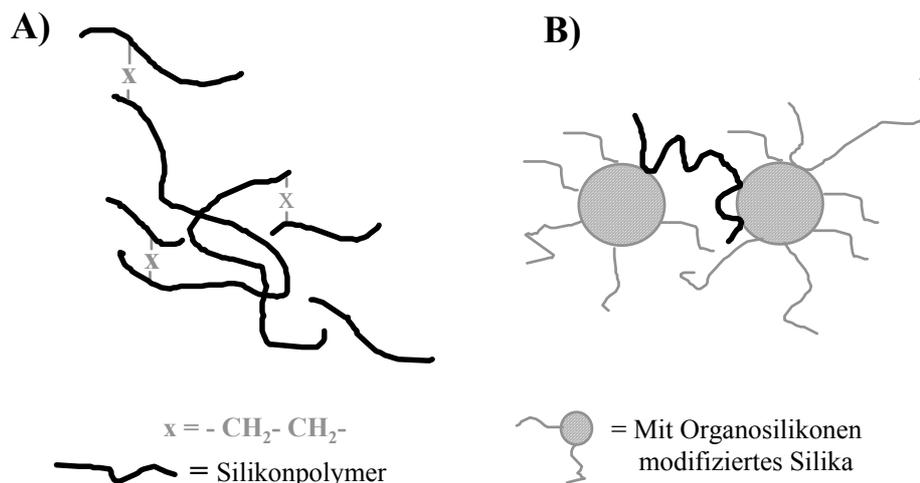


Abb. 1: Chemische Struktur von Silikongel und Elastomer.

**A)** Polydimethylsiloxan ist chemisch durch Vinylbrücken (- x -) vernetzt und bildet ein 3-dimensionales Netzwerk. Durch Zusatz von Silikonöl wird eine formlose Gelmasse erhalten.

**B)** Die auf der Silikageloberfläche vorhandenen Hydroxylgruppen werden durch chemische Modifikation mit Silikonverbindungen entfernt und Silika wird hydrophober. Dieses modifizierte amorphe Silika wird in Silikongel eingelagert und dadurch ein Elastomer mit deutlich besseren mechanischen Eigenschaften erhalten (aus: [23]).

Durch die chemische Vernetzung der Siloxanketten kommt es zur Bildung eines dreidimensionalen Netzwerkes. Zusätzlich gibt es in dieser Matrix sehr kleine, nicht vernetzte Polysiloxanringe [24, 25]. Dabei entsteht eine zähe,

zusammenhängende Masse ohne bestimmte Form. Abhängig von der Anzahl der Vernetzungspunkte entstehen unterschiedliche Viskositäten. Silikonelastomere, die die Außenhülle der Prothesen bilden, entstehen aus hoch vernetzten Polymethylsiloxanpolymeren mit einem hohen Molekulargewicht. Um das gesamte Netzwerk zu verstärken wird chemisch modifiziertes Silika der Matrix zugefügt (Abb. 1). Allerdings ist Silikon in vivo nicht inert. Es wird in verschiedene einzelne Bausteine um- und abgebaut [7] und kann in diesem Zusammenhang bestimmte Reaktionen im Körper und Organen hervorrufen, die in dieser Arbeit im Tiermodell untersucht werden sollen.

#### **1.1.4 Komplikationen und "Nebenwirkungen" der Implantate**

##### **1.1.4.1 Verschiedene Oberflächenbeschichtungen der Brustimplantate**

In Tierversuchen wurde gezeigt, dass die Abbauprodukte des Polyurethans von mit Polyurethan beschichteten Brustimplantaten und des Härter (TDA) des Polyurethanschaums in erhöhter Konzentration potentiell Malignome verursachen können. [26, 27] In den Vereinigten Staaten wurde 1992, ausgehend von den Herstellern, Polyurethanbrustimplantate vom Markt genommen [26, 27].

Jedoch konnte bei Patientinnen, die polyurethanbeschichtete Brustimplantate erhielten, kein erhöhtes Malignomrisiko festgestellt werden [28].

Es wird sogar diskutiert, ob das Brustkrebsrisiko bei Frauen mit Implantat nicht geringer sei [29]. Allerdings konnte anhand durchgeführter Studien festgestellt werden, dass Frauen mit Implantaten zur Vergleichsgruppe einem höheren allgemeinen Krebsrisiko ausgesetzt sind [30]. Es lag ein 3fach höheres Erkrankungsrisiko der Brustimplantatpatienten für Lungenkrebs, Lungenerkrankungen und Emphysementstehung vor, die nicht durch das Rauchen bedingt waren, sowie ein doppelt so hohes Risiko an Magen-, Vulva- und Gehirn-Tumoren zu erkranken. Es zeigte sich bei den übrigen plastischen Operationen zwar auch ein erhöhtes Krebsrisiko, jedoch nicht in diesem Maße.

Um definitive Aussagen treffen zu können, sind jedoch längere und umfangreichere Studien nötig, da sich diese Krankheiten über einen längeren Zeitraum entwickeln [30].

Mc Laughin et al. konnten die Ergebnisse von Brinton et al. nicht untermauern. Die Autoren sind der Meinung, dass es weder ein erhöhtes Risiko für Gehirntumoren, noch ein erhöhtes Risiko für Lungenerkrankungen [30] gäbe.

Zweifelsfrei aber ist klar, dass die darüber liegende Haut durch das Implantat beschädigt werden kann [31]. Es zeigte sich eine spontane Silikon-Extrusion 14 Monate nach Implantation, bei einer texturierten Silikonprothese.

#### **1.1.4.2 Implantatrupturen**

Studien, die sich mit Rupturen von Implantaten beschäftigten, konnten zeigen, dass diese von der Implantationszeit, Generation, Hersteller und Sitz des Implantates abhängig sind. Bei Silikonbrustprothesen konnte ein Zusammenhang zwischen der Implantationszeit und Anzahl der geschlagenen Lecks oder rupturierten Brustimplantate hergestellt werden [32]. Sowohl ältere als auch neuere Studien zeigten einen Verlust der Integrität der Prothesen zwischen 8-14 Jahren [32]. Es ergab sich ein exponentieller Verlauf und eine direkte Korrelation zwischen Implantationsdauer und Versagerquote der Hülle [33] [34]. Die Implantate der 2. Generation mit einer dünneren Hülle wiesen besonders nach 15-19 Jahren Implantationsdauer eine hohe Rupturrate auf [34]. Die verschiedenen Generationen unterscheiden sich durch die Dicke der Elastomerenhülle (1. Generation 1962), die dann aufgrund hoher Kontrakturraten von der dünneren Hülle abgelöst wurde (2. Generation). Diese wurde dann wiederum 1979 durch die Verwendung dickerer Hüllen verdrängt [35]. Weiterhin entscheidend für die Rupturrate sind der Sitz des Implantates und das Vorhandensein einer schon vorhandenen Kontraktur. Die Rupturrate ist bei bereits vorhandener Kontraktur und retrogländulärem Sitz des Implantates signifikant höher, als bei retropektorialem Sitz bei fehlender Kontraktur [34].

Zudem besteht ein Zusammenhang zwischen Rupturrate, Prothesentyp und den verschiedenen Herstellerfirmen [34]. Doppellumige mit Polyurethan

beschichtete Implantate der Firma "Mc Ghan" wiesen beispielsweise eine geringere Rupturrate auf ( $p < 0,0001$ ) [34], als einlumige, glatte Gelimplantate bzw. Implantate der Firmen "Dow Corning", "Mentor" oder "Surgitek" [34]. Eine erhöhte Rupturrate bei der Untersuchung der Mamma mittels Mammographie bei Implantatträgerinnen konnte nicht bestätigt werden [34].

#### **1.1.4.3 Oberflächenbeschaffenheit und lokale Komplikationen**

Durch Verwendung von rauhen, texturierten Oberflächen konnte wie bereits ausgeführt, die Kapselkontrakturrate entscheidend minimiert werden [36]. Die anfänglich verwendeten Brustimplantate mit einer glatten Oberfläche wiesen eine hohe Rate von Kapselkontrakturen auf [37]. Der Vergleich glatter und texturierter Silikonbrustimplantate bei subglandulärem Sitz nach Brustvergrößerung zeigte nach 12-monatiger Implantationszeit bei glatter Oberfläche signifikant höhere Kapselkontrakturbildung (58 %) im Vergleich zu texturierten Implantaten (8 %) [38-40]. Signifikant höhere Rupturraten konnten nicht nur in Abhängigkeit von der verwendeten Prothese, sondern auch von der Oberflächenbeschaffenheit, Sitz der Prothese und deren Füllung festgestellt werden. Deshalb, und um eine Minimierung der Kapselkontrakturen weiter zu erzielen, wurden Kochsalz-Implantate eingeführt. Das Auftreten der Kapselkontraktur bei Gel-Implantaten mit glatter Oberfläche betrug 60 % verglichen zu 20 % bei entsprechenden Kochsalz-Implantaten [41, 42].

Eine von Batra et al. anhand eines Rattenmodells durchgeführte Studie verglich 3 verschiedene Brustimplantathüllen: Silikonschaum, mikropilläre Hüllen und glatte Hüllen, die nach unterschiedlicher Implantationsdauer entnommen und histologisch untersucht wurden [43]. Abhängig von der Oberfläche wiesen die Gewebe bei glatten Silikonhüllen histopathologisch überwiegend Makrophagen und Fibroblasten, bei Silikonschaumhüllen eine verlängerte, aktive, zelluläre Reaktion, die sich in Form von Makrophagen, Fibroblasten und multinukleären Riesenzellen widerspiegelte und bei Hüllen mit mikropillärer Oberfläche eine stabile, zelluläre Reaktion, mit Makrophagen und Fibroblasten auf [5, 44]. Carpaneda et al. untersuchte bei Patientinnen Entzündungsreaktionen in einem

frühen und späten Stadium bei gelgefüllten, glatten Silikonbrustimplantatoberflächen und zwar die flache bzw. konkave Seite des Implantates separat und äquivalente Punkte auf der linken und rechten Seite [45]. Festgestellt wurden unterschiedliche granulomatöse Reaktionen, innerhalb der oben genannten Punkte sowie dickere Kapselbildung an der flachen Oberseite mit einer höheren zellulären Aktivität als an der konkaven. Im frühen Stadium (45 Tage bis 3 Monate) wurde überall eine gleichmäßige, granulomatöse Entzündung, bedingt durch die geometrische Form der Oberfläche des Implantates, festgestellt. Nach längerer Implantationszeit zeigt sich somit ein uneinheitliches Bild mit einer verstärkten Kapselbildung an den Orten höherer Silikonablagerungen. Durch diese Ergebnisse können Aussagen in Bezug auf die Dynamik kapsulärer Kontraktionen getroffen werden. Erstens besteht eine Abhängigkeit zwischen flacher und konkaver Oberfläche, des Weiteren eine Abhängigkeit von der Höhe der Ablagerung des Silikongels an bestimmten Orten. Es ist davon auszugehen, dass vermehrtes Vorkommen von Silikongel an bestimmten Orten eine stärkere Stimulation der Phagozyten hervorruft, die sich zu den Orten der höheren Silikongelaktivität hinbewegen und dort eine stärkere Kapselbildung und Aktivität der Kapselbildung bedingen. Die ausschließlich anzutreffenden Zellen ähneln Makrophagen mit vakuolhaltigem Zytoplasma.

#### **1.1.4.4 Systemische Komplikation oder assoziierte Erkrankungen**

Erste Arthritis-ähnliche Symptome wurden bereits 1964 bei 2 Frauen, bei denen vorher Paraffin direkt in ihre Brüste injiziert wurde, gefunden (71). Der für diese Symptome benutzte Begriff war "human adjuvant disease". Gut dokumentierte Fälle, in denen injiziertes Paraffin und Silikon sowie Silikonimplantate als Adjuvans möglicherweise für die Entstehung von Autoimmunerkrankungen verantwortlich sein könnten, werden seit dieser Zeit berichtet. 1979 wurden 4 Fälle von Sklerodermie nach kosmetischer Brustaugmentation beschrieben [46]. Erst im Jahre 1994 wurde aufgrund stark ähnelnder Krankheitsprofile in Fallberichten von über 500 Patientinnen ein neuer Begriff - "Silikonose" -

vorgeschlagen, um die klinischen Symptome von Patientinnen im Zusammenhang mit Implantation von Silikonprothesen zusammenzufassen [47]. Eine Bindegewebserkrankung wird als eine Gruppe von Erkrankungen definiert, die mit entzündlichen Erkrankungen der inneren Organe assoziiert ist, zum Beispiel Rheumatoide Arthritis, Systemischer Lupus Erythematoses, Sjörgen's Syndrom, Dermatomyositis, Polymyositis, Systemische Sklerose, Ankyloische Spondylitis, Psoriasis Arthritis, Polymyalgia Rheumatika, Vaskulitiden, Arthritiden [48]. Literaturangaben nach tritt die Silikonose bei Patientinnen mit Silikonprothesen erst nach 9 - 10 Jahren nach Implantation auf [49]. Die Silikonose kann mit systemischen Symptomen wie Unwohlsein, Müdigkeit, Diarrhoe, Muskel- und Gelenkschmerzen [50], Schwäche und Fieber [51] einhergehen. Antinukleäre Antikörper und andere Rheumafaktoren fanden sich bei 40 - 50 % der Patientinnen im Vergleich zu 5 - 6 % in der normalen Bevölkerung [52, 53] serologisch erhöht. Aus diesem Grund wird die atypische Silikonose als eine Immunkrankheit beschrieben. Andere Krankheitssymptome umfassen Schluckbeschwerden, neurologische Symptome [54], Ödeme in den Gelenken, Hautveränderungen, Atembeschwerden [55, 56], trockene Schleimhäute und Augen. Die verschiedenen Symptome, die sich bei den Patientinnen äußerten hatten das klinische Bild, wie es normalerweise auch bei den Autoimmunerkrankungen z. B. bei Lupus Erythematoses (SLE), systemische Sklerodermie Arthritis oder Sjörgen Syndrom gefunden werden [49, 57-60]. Studien konnten zeigen, dass bei Frauen mit Silikonimplantaten Antikörper gegen eigenes Kollagen und Gewebe produziert werden. Bisher ist aber unklar, mit welcher Häufigkeit die Antikörper in der normalen Population auftreten. Außerdem konnte bisher nicht nachgewiesen werden, dass diese Antikörper CTD's oder andere Krankheiten verursachen können [61-63]. Das Auftreten von verschiedenen Antikörpern bei Frauen mit Implantaten heißt somit nicht, dass diese einem erhöhten Risiko gegenüber der Entstehung von CTD oder anderer Krankheiten ausgesetzt sind [64].

Auch die in der Augenheilkunde verwendeten Silikongele haben sich als immunologische Adjuvantien erwiesen. Bei einem Großteil der Patienten konnten Anzeichen von Autoimmunkrankheiten, die aber jedoch auch im

Zusammenhang mit genetischen Faktoren - HLA - DR - 53 - stehen, nachgewiesen werden. Nach Netzhautoperationen konnte postoperativ ein proportionaler Anstieg von Antinukleären Antikörpern gegen Silikon (ANKA) gefunden werden. Der proportionale Anstieg des Antikörpers steht in einem Zusammenhang mit einer stärkeren Vaskularisation und einem höheren Volumen. Zudem zeigte sich bei Silikonöl eine höhere IgG 1 Fraktion (Immunglobulin 1) im Vergleich zu Silikongummi. Dieses ist durch den stärkeren Gewebekontakt von Silikonöl zu erklären [65].

Gabriel et al. konnte dagegen keinen Zusammenhang zwischen den Brustimplantaten und Autoimmunkrankheiten feststellen. Vergleichende Studien (Bsp.: Olmstedt Country) ergaben keine signifikanten Häufigkeits- und Zeitunterschiede im Auftreten von autoimmunen Bindegewebserkrankungen zwischen einer Implantatgruppe und Kontrollgruppe [48]. Lediglich die Morgensteifigkeit trat häufiger bei den Frauen mit Brustimplantaten auf. Das Risiko für das Auftreten von Morgensteifigkeit bei Implantatträgerinnen lag bei 1,81 [48]. Eine mögliche Assoziation zwischen autoimmunologisch-neurologischen Veränderungen zwischen Implantatträgerinnen und einer Kontrollgruppe konnte nicht nachgewiesen werden. Die festgestellte periphere Polyneuropathie war nicht auf das Implantat zurückzuführen, da sich diese auch bei Frauen in der Kontrollgruppe fand, die sich einer Brustreduktion unterzogen hatten. Auch Berner et al. konnten durch ihre Studie, keine symptom-spezifischen Erkrankungen feststellen, die in einem signifikanten Zusammenhang zwischen Silikonimplantatträgerinnen und derer ohne Implantat stehen könnten. Sie konnten jedoch den Nachweis erbringen, dass zwischen Implantatträgerinnen und derer ohne, in Bezug auf Athralgien und Mayalgien eine signifikante positive Korrelation besteht. Diese waren bei Implantatträgerinnen erhöht [67].

Neben den Komplikationen der Ruptur und Kontraktur sollten jedoch die auftretenden Hämatome und Wunddehiszenzen nicht unterschätzt werden [68]. Studien an Frauen mit Implantaten nach Brustkrebs und Implantationen aus kosmetischen Gründen oder nach prophylaktischer Mastektomie zeigten, dass bei einer Implantation aus kosmetischen Gründen signifikant niedrigere Raten

von Komplikationen auftraten ( $p < 0,001$ ), als bei mastektomierten Patientinnen (kosmetisch: 6,5 % nach einem Jahr vs Mastektomie 21,8 % und kosmetisch 12 % nach 5 Jahren vs 34 %) [68]. 178 von 749 Frauen (23,8 %), insgesamt 247 von 1454 Implantaten (18,8 %) wiesen Komplikationen nach der ersten Implantation auf. Davon zeigte sich bei 39,3 % der Patientinnen eine, bei 41,6 % zwei und 19,1 % drei und mehr Komplikationen nach Implantation [68]. Das Komplikationsrisiko war in den ersten Monaten, unabhängig von der Op-Indikation, erhöht. Von allen untersuchten Komplikationen, traten 50 % innerhalb der ersten 2 Jahre, 75 % innerhalb der ersten drei Jahre und 83 % innerhalb der ersten fünf Jahre auf [48]. Innerhalb dieser 3 Gruppen zeigte sich in den ersten 60 Tagen nach Implantation kein Unterschied. Zwischen 61 - 270 Tagen nach Implantation zeigte sich jedoch eine signifikant höhere Komplikationsrate in der Krebs- und prophylaktisch mastektomierten im Vergleich zu der kosmetischen Gruppe ( $p < 0,005$ ) [48, 68]. Es besteht demnach eine Korrelation zwischen dem Auftreten der ersten Komplikationen, dem Grund der Erstimplantation und dem Alter der Patientinnen [48]. Kein Zusammenhang besteht dagegen zwischen der Anzahl vorangegangener Implantate und dem Vorhandensein bisheriger Komplikationen [68]

#### **1.1.5 Verteilung von Silikon in vivo**

Es ist schon lange bekannt, dass Silikongel sowohl durch defekte als auch intakte Brustprothesenhüllen in das umgebende Gewebe diffundieren kann. Dies als "Gelbluten" bezeichnete Phänomen scheint unvermeidlich zu sein [40]. Das von Makrophagen und anderen Zellen phagozytierte freigesetzte Silikon wird über die Lymphwege und Blutgefäße zu anderen Orten, Geweben und Organen, wie z. B. Leber, Milz transportiert. Bereits durch direkte Injektion von Silikon in Gefäße konnte ein Zusammenhang zwischen Lungenveränderungen, verursacht durch Silikon, festgestellt werden. Nach der Injektion fand man eine akute Lungenentzündung. Zusätzlich ließ sich in der Bronchiallavage Silikon in Makrophagen nachweisen, und die Lunge zeigte das Bild einer Fettembolie [69]. Chen et al. gehen davon aus, dass die in der Lunge gefundenen

Silikontröpfchen nach Injektion in die Gefäße genau wie Fett diese verstopfen und so eine Embolie hervorrufen können [70].

Lykissa et al. konnten zeigen, dass im Gegensatz zu hochmolekularem Polydimethylsiloxan (HM-PDMS) niedrig-molekulares Silikon (LM-PDMS) durch intakte Implantat-Elstomer-Hüllen diffundiert und besonders in lipidreichen Medien abgelagert wird. Es gelang der Nachweis, dass bei 37 °C täglich 10 mg des gesamten LM-Silikons pro 250 g Implantatgröße durch die intakte Implantathülle diffundieren und sich in der lipidreichen Umgebung, z. B. dem Brustgewebe, ablagern können [24]. Dieses würde bedeuten, dass 2 g oder mehr niedrigmolekulares Siloxan pro Jahr von einem intakten Implantat in lipidreiches Gewebe übertritt.

Auch neuere Studien zeigen immer wieder [71], dass die Migration auch durch intakte Kapseln und Implantate möglich ist, auch wenn makroskopisch noch keine sichtbaren Zeichen bestanden [71, 72]. Die Diffusionsmenge des Silikongels ins Kapselgewebe und in entfernt gelegene Organe ist von der Beschaffenheit der Prothesenhülle, die in einem Zusammenhang mit der Implantationszeit steht, der Konsistenz des Silikongels und dem unvernetzten Anteil PDMS abhängig [17, 73]. Einfluss auf die Diffusion hat somit das Alter des Implantates, sowie dessen Integrität. Durch zusätzliche Kalzifikation der Kapsel, wird die Migration und Diffusion reduziert, da diese eine dickere Kapsel bedingt [71].

Die Anfang der sechziger Jahre eingesetzten Brustimplantate enthielten ausschließlich unvernetzte Silikonflüssigkeit, die daher auch in großen Mengen ins umgebende Gewebe heraus diffundierte [17, 73]. Nach einer Injektion an Mäusen wurde Silikonöl in Organen wie Lymphknoten [8, 74] Niere [8] Milz [8, 51], Pankreas [8], Ovarien [10] und Fettgewebe [4, 8] nachgewiesen. Flassbeck et al. verglich das Blutplasma von Frauen mit Silikonbrustimplantaten von denjenigen, die sich das Implantat explantiert hatten mit einer Kontrollgruppe ohne Implantat. Es gelang der Nachweis von niedrigmolekularem Silikon (LM-Silikon) sowohl bei denen, die noch im Besitz des Implantates waren, als auch bei denjenigen, die sich bereits Jahre zuvor das Implantat explantiert hatten. In der Kontrollgruppe fand sich kein Nachweis von LM-Silikon. Somit konnte

gezeigt werden, dass das niedrigmolekulare Silikon nicht nur in lipidreichem Gewebe, wie Lykissa beschrieben hatte, nachweisbar ist, sondern sogar noch nach Jahren der Explantation im Körper [25]. Die Ergebnisse weisen also darauf hin, dass LM-Silikon im Körper verweilt und nicht sofort eliminiert wird [75].

Durch Atomabsorptionsspektroskopie und Magnetresonanzspektroskopie konnte die Konzentration des heraus diffundierten Silikons im fibrotisch veränderten Brustkapselgewebe gemessen werden [40, 106]. Das niedermolekulare Silikon diffundiert als erstes aus den Prothesen ins umgebende Gewebe. Niedermolekulare Silikonkomponenten lösen sich in Körperflüssigkeiten besser und haben eine größere biologische Aktivität als hochmolekulare Silikonpolymere [40].

Tiermodellstudien konnten zeigen, dass die Lebensdauer und Stabilität von Silikonbrustimplantaten abhängig von der chemischen Zusammensetzung ist. Silikonprothesen mit einem Zusatz an Silikat ( $\text{SiO}_2$ ), z. B. bei Kinnimplantaten sind in vivo inert [68, 76]. Es konnte gezeigt werden, dass freies unvernetztes Silikon aus dem Innern der Prothesen diffundiert und das zurück gebliebene Gel insgesamt unbeweglicher wird. Durch Absorption der Lipide ändert sich die mechanische Eigenschaft der Implantathülle [106]. Sie quillt auf und ist weniger reißfest.

Um diesem Vorgang und eine Blutungsrate aus den Prothesen entgegenzuwirken und zu reduzieren, gewinnt die Verwendung von kohäsivem Silikon immer mehr an Bedeutung. Es handelt sich hierbei um ein schnittfestes Füllmaterial, das selbst im Falle einer Prothesenruptur innerhalb der Kapsel lokalisiert bleiben soll. Diese Implantate sollen vor allem bei Patienten mit geringem Brustgewebe, dünnem subkutanen Gewebe und durch bereits vorangegangene Eingriffe beschädigten Gewebes zum Einsatz kommen. Erste klinische Studien [77] mit kohäsiven Silikonimplantaten (Implantate der Firma Mc Ghan style 410) zeigten, verglichen mit Kochsalzimplantaten, eine geringere Faltenbildung. Eine Kapselkontraktur konnte jedoch auch bei den kohäsiven Implantaten, wie bei den bisherigen verwendeten Implantaten, gefunden werden. Bei Zerstörung der externalen Hülle wurde zwar kein Auslaufen des

Gels, wie es bei Silikon der Fall ist, nachgewiesen, jedoch konnten auch hier histologische Reaktionen in Form von zellulären, granulomatösen, sowie fragmentierten Körperchen um das Implantat herum, die mit dem kohäsivem Silikon assoziiert waren, gefunden werden. Weitere umfangreiche Ergebnisse über durchgeführte Studien in diesem Zusammenhang sind derzeit noch nicht publiziert.

### **1.1.6 Wirkung von Silikon in vivo**

Silikon ist in vivo nicht inert, sondern wird abgebaut [5]. Es wird von den sich in der Umgebung der Brustimplantate bewegend Makrophagen phagozytiert. Diese können nach Aufnahme des Fremdmaterials ungehindert durch die Kapselschichten zu den subkapsulären Kapillaren weiterwandern. Die Phagozytose des Silikons durch Makrophagen führt schließlich zu einer Fibroblastenproliferation mit nachfolgender Kapselbildung. Diese durch Silikonbrustimplantate verursachte Bildung von periprosthetischen, oft entzündlich fibrovaskulärem Neugewebe zeigt histopathologisch das Bild von einem azellulärem dichten fibrotischem Gewebe bis hin zu starken, intensiven Entzündungen mit aktivierten Makrophagen und multinukleären gigantischen Zellen und lymphozytischen Infiltraten. Im Rahmen einer Doktorarbeit, „Immunhistochemische Charakterisierung der chronischen Entzündungsreaktionen in Bindegewebskapseln um Silikonbrustprothesen“ [78], wurde die chronische Entzündungsreaktion im fibrotisch veränderten Brustkapselgewebe untersucht, die sich um die Brustimplantate gebildet hatte. Mit Hilfe eines immunhistochemischen Verfahrens wurden die Monozyten - Makrophagen und Granulozyten - Antigene MRP 8 und MRP 14 angefärbt. Die MRP 8 und MRP 14 Proteine lassen sich unter akut oder chronisch histiozytären entzündlich veränderten Bedingungen in den frühen Gewebemakrophagen als Immunantwort des inflammatorisch veränderten Gewebes darstellen. Ergebnisse ergaben, dass die untersuchten Präparate alle Zeichen einer chronisch histiozytären Entzündung aufwiesen. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Patientinnen mit mikroskopisch sichtbaren

Silikontröpfchen im Kapselgewebe eine erhöhte Anzahl von MRP 8 und MRP 14 exprimierenden Makrophagen aufwiesen.

Gristina et al. fand ähnliche Reaktionen bei Implantatversagen [79]. Um die Implantate herum entwickelte sich eine fibro-inflammatorische Zone, welche kennzeichnend ist für einen zellulären Gewebeschaden. Innerhalb dieses Gewebeschadens kann eine zelluläre Immunreaktion, die mit einer Cytokin-Kaskade einhergeht, gefunden werden, die eine erhöhte Anfälligkeit für septische Infektionen, insbesondere für *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* und aseptische Infektionen begünstigt. *Staphylococcus aureus* und *Staphylococcus epidermidis* zeigen eine verstärkte Neigung zu Oberflächen von Biomaterialien. Zusätzlich werden diese Effekte durch Fibrose und Osteolyse an der Grenzfläche zu intaktem Gewebe verstärkt. Unklar bleibt jedoch weiterhin der mögliche Zusammenhang kapsulärer Entzündungen symptomatischer Frauen mit Silikonbrustimplantaten und Entzündungen in weiter entferntem Gewebe [80]. Obwohl bewiesen ist, dass Silikongel aus den Implantaten zu entfernt gelegenen Organen und Gewebe gelangen kann [5, 6], ist noch nicht sicher geklärt, inwieweit eine Beziehung zwischen lokalen immunologischen entzündlichen Reaktionen, die sich innerhalb der Kapsel abspielen und systemisch auftretenden Gewebereaktionen besteht. Daten der Studie deuten darauf hin, dass antigengesteuerte T-Zell-Reaktionen sowohl zu chronischen Entzündungen in der Silikonbrustkapsel, als auch zu systemischen Gewebereaktionen beitragen können. Es zeigten sich dieselben antigenreaktiven T-Zell-Klone in den entfernt gelegenen entzündetem Gewebe, die auch in der Kapsel vorzufinden waren [80]. Die auf der Kapseloberfläche der Silikonbrustimplantate anzutreffenden Zellen konnten als aktivierte Makrophagen, die nicht polarisierbares fremdes, welches morphologisch und chemisch silikonähnliches Material enthielt, identifiziert werden. Außerdem konnten B- und CD 4 und CD 8 T-Lymphozyten um das Gewebe herum nachgewiesen werden, was deutlich macht, dass Silikon Einfluss auf das Immunsystem zu haben scheint. Der Nachweis identischer T-Zellen an multiplen Stellen im Körper der Patienten lässt vermuten, dass es zumindest einen geteilten Antigen Stimulus geben muss der

zu den chronischen Entzündungen an den verschiedenen Stellen beiträgt. Es besteht eine erhöhte Aktivität im gesamten periprothetischem Gewebe bei den durch Silikonbrustimplantaten hervorgerufenen entzündlichen Prozessen in Form von entzündlicher Mediatorproduktion von Interleukin 6 und TNF $\alpha$  [47]. Prostaglandin E2 und Interleukin 2 zeigten hingegen keine verstärkte Aktivität. Dies lässt schlussfolgern, dass die Mediatorproduktion durch spezifische Makrophagen, die sich periprothetisch befinden, in Gang gesetzt wird [47]. Trotz verstärkter Mediatorproduktion besteht keine Korrelation zu klinischen Symptomen.

### **1.1.7 Hydrogelimplantate**

#### **1.1.7.1 Chemie der Hydrogele**

Polyvinyl-pyrrolidon-Hydrogel  $(\text{CHCH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CO}$  enthält hauptsächlich einen organischen Polymerstoff aus der Familie der Povidone. PVP-Hydrogel besteht aus einem biologisch inertem Polymer und Wasser. Das innerte Polymer- "N-Vinyl-2 Pyrrolidon" hat ein mittleres Molekulargewicht unter 18 000. Es wird in der Pharmaindustrie als Bindemittel, Trägersubstanz, Modifizierung der Löslichkeitseigenschaften, Lösungsvermittler bei Injektionen, als antimikrobieller Wirkstoff, Trägersubstanz in der Lebens- und Genussmittelindustrie als Bindemittel, zur Stabilisierung, als Einhüll- und Dispersionsmittel, als Überzugmittel und in der Reinigungsmittelindustrie seit Jahrzehnten problemlos eingesetzt (Novomedical).

#### **1.1.7.2 Komplikationen der Hydrogelimplantate**

Die Hersteller der seit 1990 verwendeten Hydrogelimplantate ("Novomedical", "Misti-Gold") versprechen ein besseres Körpergefühl und Form gegenüber den bisher verwendeten Silikon-, Kochsalzimplantaten. Die Kapselkontrakturate und die postoperativen Volumenveränderungen sollen deutlich geringer sein als bei den bisher verwendeten Implantaten. Bei Implantaten der Firma „Novomedical“

konnten keine postoperativen Volumenveränderungen festgestellt werden [81-83]. Die osmotische Balance des Füllmaterials (bei Novomedical-Implantaten) sei so beschaffen, dass eine postoperative Volumenveränderung verhindert wird. Bei einer Prothesenruptur soll die Ausscheidung des wasserlöslichen PVP-Hydrogels ohne Metabolisierung über die Nieren erfolgen. Eine Bolusinjektion an Kaninchen zeigte laut Hersteller, dass 72 Stunden nach Injektion kein PVP im Urin mehr nachzuweisen ist. Von weiterem Vorteil der Hydrogelimplantate sollte die bessere Röntgenstrahldurchlässigkeit des PVP-Gels, verglichen mit den bisher verwendeten Silikon- und Kochsalzimplantate, sein. Dadurch sollte eine bessere postoperative Beurteilbarkeit der Gewebestrukturen an Hand der Mammographie möglich werden (so die Firma "Novomedical [84].

Ein Vergleich zwischen texturierten Kochsalzimplantaten und Hydrogelimplantaten (Bioplasty Misti Gold 11) ergab allerdings eine erhöhte Kapselbildung, sowie eine von der Implantationsdauer abhängigen Volumenzunahme (um 48 %;  $r = 0,8$ ,  $p = 0,001$ ) bei den Hydrogelimplantaten [85]. Der Volumenanstieg während der ersten 13 - 24 Monate post-Operationen betrug 60 ml, nach 25 - 40 Monaten 100 ml. Alle "Misti Gold-Implantate" mussten nach 40 Monaten aufgrund einer Kapselkontraktur (Baker II und III) entfernt werden. Ein möglicher Erklärungsansatz für das schlechte Ausfallen des Ergebnisses könnte folgendes in Frage kommen: eine starke Gewebereaktion auf den Inhalt des Implantates oder der Hülle, Überfüllung der Implantate durch den Hersteller um 18 % schon vor Implantation im Vergleich zu Silikonimplantaten oder aber eine Volumenzunahme als Effekt der Osmose [37]. Aufgrund der signifikanten schlechten Ergebnisse von Hydrogelimplantaten kann die Verwendung dieser Implantate nicht befürwortet werden oder in Erwägung gezogen werden, so Benediktsson et al.

Zusammenfassend existieren allerdings noch recht wenige prospektive, retrospektive und umfangreiche publizierte Studien, die sich umfassend mit den eventuell erst nach Jahren auftretenden Komplikationen beschäftigt haben.

Wie schon erwähnt, hat die MDA in Großbritannien bis auf weiteres die Verwendung von Hydrogelimplantaten der Firmen NovaGold TM und PVP-

Hydrogel seit Dezember 2000 verboten [105]. Obwohl von Seiten der MDA keine eindeutigen Studien vorliegen, die die Schädlichkeit der Implantate beweisen, so hielten sie es aufgrund der eigenen Ergebnisse, für angebracht diese in Großbritannien vom Markt zu nehmen [21]. MDA führte wegen immer noch großer Bedenken im Bereich von Brustimplantaten, auch im Bereich der neueren Materialien, Studien im Bereich der Sicherheit dieser Implantate (NovaGold und PVP-Hydrogel) durch. Im Fall von NovaGold implantierten sie selbst Kaninchen diese Implantate und töteten sie nach 28 Tagen. MDA fand bei den Tieren lang andauernde systemische Effekte, die eigentlich nicht nachweisbar sein sollten, da das Material, laut Hersteller, ohne Metabolisierung innerhalb von 72 Stunden über die Nieren ausgeschieden wird. Weiterhin weist die MDA auf Mängel und inadäquate Studien hin, die die biologische Sicherheit dieses Materials betreffen [21].

Einschränkend muss man bemerken, dass die Ergebnisse der MDA an einem sehr kleinen Kollektiv und bei sehr kurzen Implantationszeiten erzielt wurden.

### **1.1.8 Kochsalzprothesen**

#### **1.1.8.1 Kochsalzprothesen und deren Verwendungsmöglichkeiten**

Ein Kochsalzgewebeexpander besteht heutzutage meist aus einer Silikonelastomerhülle mit einer texturierten Oberfläche. Die Implantate gibt es in verschiedenen Größen, Oberflächenbeschaffenheit und Füllmöglichkeiten. Man kann zwischen einem kleinen, moderaten und großem Profil wählen [64]. Das Implantat wird zur Brustvergrößerung, zum Beispiel bei unterschiedlicher Brustgröße, subglandulär oder aber submuskulär implantiert, während nach Mastektomie oder nach Unfällen, die den Verlust der Brust zur Folge haben oder aber Teile dieser beinhalten, der Sitz des Implantates meist submuskulär ist [64]. Die Rekonstruktion nach Mastektomie erfolgt meist in zwei Schritten. Erstens das Einsetzen eines Gewebeexpanders (Kochsalz) zur Dehnung der Haut und im Weiteren Verlauf einige Monate später das Einsetzen des eigentlichen Implantates, meist aus Silikongel.

### **1.1.8.2 Kapselkontrakturen von Kochsalzimplantaten**

Der Einsatz von Kochsalzimplantaten als Alternative zu Silikonimplantaten gaben Anlass, Studien über deren Sicherheit und mögliche Komplikationen durchzuführen. Die US Food and Drug Administration (FDA) führte in Anlehnung an eine ältere von ihnen durchgeführte Studie eine neue erweiterte durch. Es zeigte sich eine allgemeine Komplikationsrate von 20,2 % wobei sich eine signifikant erhöhte Kapselkontrakturrate bei submammilären Sitz ( $p = 0,003$ ) und großen Implantaten zeigte ( $p < 0,01$ ). Aufgrund der Kontrakturen und Deflation mussten Folgeoperationen durchgeführt werden [86]. Entscheidend für die Kapselkontraktorentwicklung ist die Oberflächenbeschaffenheit des Implantats. Texturierte Kochsalzimplantate zeigen eine geringere Inzidenz einer Kapselkontrakturbildung als glatte [87]. Klinische Studien in Bezug auf Kapselkontrakturen mit Implantaten der Firma "Mentor" sowohl mit texturierten als auch mit glatten Implantaten ergaben jedoch keinen Unterschied. Es zeigte sich ein signifikant erhöhtes kumulatives Risiko für das Auftreten einer Kapselfibrose nach Explantation und Reimplantation im Vergleich zur Erstimplantation [64]. Die Komplikation eines zusätzlichen chirurgischen Eingriffs in den ersten 3 Jahren lag bei 1 zu 8 bei der Augmentation und 1 zu 2,5 bei der Rekonstruktion.

Die Rate der Kapselkontraktur liegt bei Kochsalzimplantaten jedoch immer noch niedriger als bei Silikon.

### **1.1.8.3 Deflationen**

Deflation bezeichnet das Austreten von Füllmaterial aus dem Implantat und die in diesem Zusammenhang veränderte osmotische Balance des Implantates.

Was Kochsalzimplantate betrifft, kann man nicht sagen, ob die Deflation sofort, nach Tagen oder erst nach Jahren stattfindet. Deflationen können durch den Chirurgen selbst, also iatrogen, durch Kapselkontrakturen, durch Über- oder Unterfüllung, Stress, Trauma oder durch physikalische Manipulationen, z. B. starke Kompressionen bei Mammographie, entstehen [64]. Studien zeigen,

dass die Deflationsrate der Kochsalzimplantate mit einer höheren Rate auftritt als bisher angenommen. Durch noninvasive Technik konnte eine Volumenveränderung nach 3 und 12 Monaten mittels MR gemessen und festgestellt werden. Es zeigte sich eine signifikante Volumenzunahme besonders in den ersten 3 Monaten.

#### **1.1.8.4 Implantationszeiten**

Die durchschnittliche Tragedauer der Implantate steht im Zusammenhang mit den Komplikationen.

Die Kochsalzimplantate zeigten gegenüber Silikonimplantaten eine kürzere Implantationszeit, 108 vs 127 Monate [29]. Dieses Ergebnis wurde mit der Unterfüllung und dem in diesem Zusammenhang erhöhten sekundären Deflationsrisiko der Kochsalzimplantate begründet. Ob das Implantat aufgrund einer Rekonstruktion oder Augmentation implantiert wurde, spielte bei diesem Ergebnis keine Rolle [29]. Allerdings wurde eingeräumt, dass dieses Ergebnis, in Abhängigkeit vom Hersteller, signifikant verschieden sein kann.

#### **1.1.8.5 Komplikationen**

Die weitere FDA Studie lief über drei Jahre und sollte die Komplikationen der Implantate untersuchen [64]. Der häufigste Komplikationsgrund war nach einem Jahr bei der Augmentation (30 %) und Rekonstruktion (20 %) die Kapselkontraktur. Nach 3 Jahren dominierte bei der Augmentation die Faltenbildung (20 % von 572 Implantaten) [64] und bei der Rekonstruktionen die Re-Operation (35 % von 572 Implantaten). Häufigster Grund für eine Explantation nach 3 Jahren war im Falle der Augmentation die Leckage und Deflation (31 %), während diese bei der Rekonstruktion durch die Kapselkontraktur und die Infektion bedingt war (26 %) [64].

### **1.1.9 Brustimplantate bei Tumorpatientinnen und Einfluss der Therapie**

Der Effekt von Bestrahlungen bei Frauen mit Brustimplantaten verschiedener Füllmaterialien zeigten signifikante Unterschiede zwischen Frauen mit Implantaten, die bestrahlt wurden und derer die nicht bestrahlt wurden [88]. Berücksichtigung fand die Kapselkontraktorentwicklung, Asymmetrie der Brust und die Zufriedenheit der Patientinnen mit dem Implantat [88]. Nach der Bestrahlung zeigte sich eine 100%ige Kapselkontraktorentstehung. Die Symmetrie der Brust und die Zufriedenheit der Patientinnen war bei den nicht bestrahlten Patientinnen deutlich höher [88]. Die Ergebnisse verdeutlichen, dass für ein gutes kosmetisches und medizinisches Ergebnis eine Brustrekonstruktion mit Implantation im Falle einer postoperativen Bestrahlung aufgrund der starken Kontrakturenstehung nicht zu empfehlen sei, ja sogar kontraindiziert ist [88].

Es gab jedoch auch andere Ergebnisse [89]. Die Ergebnisse von Kaninchen mit Implantaten und Bestrahlung konnten nach 6 Monaten keine mit der Bestrahlung im Zusammenhang stehende erhöhte Kapselkontrakturrate feststellen.

Dennoch liegt die Komplikationsrate bei Brustrekonstruktionen mit einem Gewebeexpander mit anschließender Bestrahlung immerhin bei 30 % [90]. Im Unterschied zur Bestrahlung beeinflusst eine Chemotherapie die Komplikationsrate der Brustrekonstruktionen nicht [91].

### **1.1.10 Brustimplantate und medizinische Untersuchungen**

Es ist bekannt, dass die Mammographie durch die Brustimplantate und deren Überlagerung des normalen Brustgewebes beeinträchtigt werden kann und sind Frauen einer höheren Strahlenbelastung ausgesetzt. Denn um das Brustgewebe bei der Mammographie vollständig erfassen zu können, müssen, bedingt durch die Implantatüberlagerungen, mehrere Aufnahmen gemacht werden (Hersteller Novomedical selbst). Durch Inteferenzen aufgrund der Implantate ist die Früherkennung eines Karzinoms erschwert [25]. So können

Calcium-Depots, die auf Mammographiebildern sichtbar sind, fälschlicherweise mit einem Karzinom verwechselt oder dagegen verharmlost und sogar Karzinome dadurch übersehen werden [64]. Aufgrund der Implantate kommt es auch zu einer schlechteren Röntgenstrahldurchlässigkeit, wodurch kleine Karzinome nicht frühzeitig erkannt werden. Ein Zusammenhang zwischen Brustimplantaten und erhöhtem Krebsrisiko ist jedoch nicht bekannt [28].

Die Palpation der Brust ist durch ein Implantat behindert und erschwert [25]. Zudem kann es durch die Kompression bei der Mammographie zu einer Ruptur des Implantates kommen. Hydrogelprothesen versprechen eine bessere Röntgendurchlässigkeit als die bisherig verwendeten Prothesen. Dadurch sei die postoperative Beurteilbarkeit der Gewebestruktur bei der Mammographie besser möglich, was bisher jedoch noch nicht eindeutig bewiesen werden konnte. Eine Studie verglich die Ergebnisse von myokardialer Perfussionsszintigraphieuntersuchungen mit Thallium 201 bei Patientinnen mit und ohne Implantat [92]. Die semiquantitative Analyse zeigte im Bereich der anteroseptalen, anterolateralen, lateranteren und laterioanteralen myokardialen Wände ein Unterschied der Thallium-Aufnahme. Die übrigen Aufnahmewerte der myokardialen Wände wiesen keinen Unterschied gegenüber der Kontrollgruppe auf. Dieses Ergebnis macht deutlich, dass bei einer diagnostischen Beurteilung und Interpretation myokardialer Bilder von Silikonbrustimplantaten die unterschiedliche Aufnahme thalliumorientierter Bilder berücksichtigt werden muss [92].

## II. Fragestellungen

Aufgrund der in Zusammenhang mit Silikonimplantaten beschriebenen Komplikationen, wurden neue Alternativen zu den bisher verwendeten Füllmaterialien wie z. B. kohäsives Silikon und Hydrogel, entwickelt. Die auf Basis der neueren Füllmaterialien kaum erforschten, möglicherweise entstehenden Komplikationen waren Gründe für dieses Projekt. Ratten wurden subkutan Modellprothesen, die mit Hydrogel, Silikon, kohäsiven Silikon und Kochsalz gefüllt waren, implantiert, nach 3 und 6 Monaten wieder explantiert und die Tiere getötet. Neben den Prothesen wurden auch verschiedene Organe entnommen. Diese wurden sowohl histologisch, als auch immunhistochemisch (Kapselgewebe und Leber) untersucht. Es sollten folgende Fragen beantwortet werden:

- 1) Welchen Einfluss haben Komplikationen (Pneumonie, Wunddehiszenz) auf die Kapseldicke um die Prothesen?
- 2) Gibt es Unterschiede in der Komplikationsrate (z. B. Kapseldicke) zwischen den verschiedenen Füllmaterialien in Abhängigkeit von der Implantationszeit?
- 3) Gibt es signifikante Unterschiede in der Ausprägung der Entzündungsparameter?
- 4) Gibt es organische Veränderungen und wenn ja Unterschiede in den Ausprägungen in Abhängigkeit vom Füllmaterial und der Implantationszeit?

## **III. Material und Methode**

### **3.1 Grundlagen der Nachweisverfahren**

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Alterungsprozesse und Reaktionen des Körpers auf verschiedene Füllmaterialien von Mammamodellprothesen untersucht und miteinander korreliert.

Um die entzündliche Reaktion des Körpers charakterisieren zu können, wurden die Bindegewebskapseln einerseits histologisch, und andererseits retrospektiv mittels dem späten inflammatorischen Entzündungsmarkers AIF-1 immunhistochemisch untersucht. Im Folgenden werden die angewandten Untersuchungsmethoden genauer vorgestellt.

### **3.2 Erstellen eines histologischen Schnittpräparates**

Die Herstellung des histologischen Schnittpräparates von Organen nach der Obduktion der Ratten vollzieht sich in folgenden Schritten:

- 1) Fixierung für 24 Stunden in 4 % gepufferter Formaldehydlösung.
- 2) Präparation und Zuschnitt des Gewebes.
- 3) Einbettung in Paraffinblöcken.
- 4) Routinemäßiges Anfertigen eines HE- (Hämatoxylin - Eosin) Schnittes.
- 5) Anfertigung einer zusätzlichen PAS-Färbung der Niere zur besseren Darstellung des glomerulären Filtrationsapparates.
- 6) Anfertigung einer zusätzlichen Eisenfärbung zur Darstellung vermehrter Ablagerung von dreiwertigem Eisen in der Milz, bedingt durch erhöhte Hämosiderinanhäufung (auch Siderose genannt). Diese Anfärbung erleichtert das Erkennen von Blutungsresiduen.

### **3.3 AIF-1 (Allograft inflammatory Factor - 1)**

AIF-1 (Allograft inflammatory Factor - 1) gleicht vom Bindungsprofil, wie MRP 8 und MRP 14, einem  $\text{Ca}^{2+}$ -bindendem Peptid, das von aktivierten Monozyten und Mikrogliazellen exprimiert wird. AIF-1 findet insbesondere bei experimenteller Autoimmunencephalomyelitis und Neuritis Anwendung, um den Anteil aktivierter Makrophagen darzustellen [54]. Die Expression von AIF-1 als Marker konnte in aktivierten Monozyten auf der Zellmembran, bei autologen Transplantationsabstoßungsreaktionen [46] Allgograft-Reaktionen [46], sowie bei ischämischen und traumatischen Gewebeprozessen beobachtet werden [46] AIF-1 weist als Marker eine vermehrte Expression bei chronisch inflammatorischen Entzündungsreaktionen auf. Er konnte aber auch im menschlichen Gehirn in geringen Mengen bei nicht entzündungsreaktiven Reaktionen gefunden werden [93].

Eine erhöhte Expression von AIF-1 fand man jedoch nicht nur bei den bereits beschriebenen Reaktionen, sondern auch bei einem Rattenmodell, im verletzten Skelettmuskel, nach einer 48-stündlichen Unterbrechung der Vaskularisation [94, 95]. Die durchgeführten Studien in Bezug auf AIF-1 und dessen Auftreten bei chronischen, ischämischen und hypoxischen Veränderungen im Gewebe verdeutlichen, dass die Expression dieses Faktors nicht nur im Zusammenhang mit autoimmunologischen Prozessen steht, sondern generell chronisch entzündlich bedingte Ursachen haben kann.

### **3.4 Immunhistochemie**

Antigen-Antikörper-Reaktionen sind in der Immunhistochemie Grundlage der Identifizierung von Antigenen im Gewebe. Das Ziel der Immunhistochemie ist es, Antigene verschiedener Zellen mit Hilfe von spezifischen monoklonalen oder polyklonalen Antikörpern zu visualisieren.

### 3.4.1 Antigen- und Antikörper

Antigene, bestehend aus leichten (L-) und schweren (H-) Ketten (Abb. 2), haben zwei Eigenschaften, die sich in Immunogenität und spezifische Reaktivität aufteilen lassen.

In der Immunhistochemie ist die spezifische Reaktivität von Bedeutung. Vorhandene Antigene und die speziell dazu entwickelten Antikörper reagieren zusammen und führen so zur Bildung von Immunkomplexen. Diese Komplexe können durch verschiedene Techniken gemessen bzw. sichtbar gemacht werden.

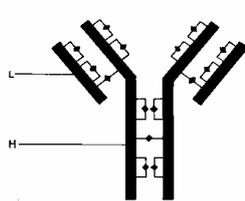


Abb. 2: Struktur eines Immunglobulin-Moleküls. Es besteht aus 2 identischen schweren (H) sowie 2 identischen leichten (L) Ketten. Disulfidbrücken zwischen und auch innerhalb einer Kette tragen zur Struktur und Stabilität des Moleküls bei.

### 3.4.2 Die immunhistochemische indirekte Methode der AIF-1 Antigen-Anfärbung

Für die Lokalisation und den Nachweis zellulärer Antigene können verschiedene immunhistochemische Färbemethoden angewendet werden. In unserem Fall wurde für die immunhistochemische Färbung die indirekte Methode angewandt, die im Folgenden erläutert wird.

Die immunhistochemischen Verfahren bieten die Möglichkeit, Zellkomponenten wie z. B. Antigene der unterschiedlichen Zellen, bei der Vielzahl der Präparate zu identifizieren.

Das AIF-1 Antigen wurde mit Hilfe der immunhistochemischen Avidin-Biotin-Methode angefärbt.

Diese Methode basiert auf der Fähigkeit des Eiweißglykoproteins Streptavidin, 4 Moleküle des Vitamins Biotin physikalisch zu binden und ermöglicht die lichtmikroskopisch verwertbare Darstellung von Antigenen.

Bei der indirekten Avidin-Biotin-Peroxidase-Technik sind die Sekundärantikörper biotinyliert. Die Biotinylierung ist ein Vorgang der schonenden kovalenten Bindung von Biotin an den Antikörper. So kann später das Streptavidinkonjugat an die Sekundärantikörper binden. Die gegen den unkonjugierten Primärantikörper gerichteten konjugierten Sekundärantikörper werden benötigt, um Immunkomplexe am Ort der ersten Antigen-Antikörper-Reaktion zu bilden, später enzymatisch sichtbar gemacht werden (Abb. 3). Bei der Konjugation handelt es sich um eine chemische Wechselwirkung benachbarter Doppelbindungen im Molekül, die durch eine Einfachbindung voneinander getrennt sind. Optimalerweise stammen die Antikörper von unterschiedlichen Tierspezies. Die einzelnen Schritte können entweder nacheinander ausgeführt werden oder es wird ein präformierter Avidin-Biotin-Peroxidase-Komplex (ABC) verwendet.

Es werden folgende Reagenzien für diese indirekte Färbemethode, bei der ein unkonjugierter Antikörper an ein Antigen im Präparat bindet, benötigt (Abb. 3):

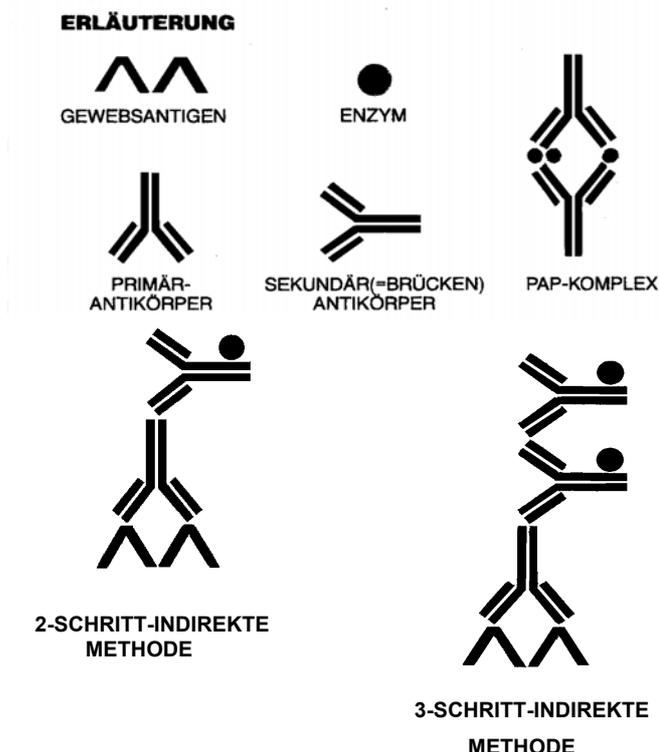


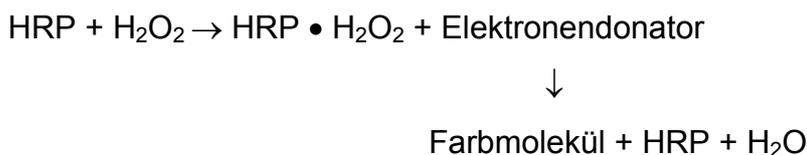
Abb. 3: 2-Schritt-indirekte Methode: der enzymmarkierte Sekundärantikörper reagiert mit dem an das Gewebsantigen gebundenen Primärantikörper.

3-Schritt-indirekte Methode: der enzymmarkierte Tertiärantikörper reagiert mit dem ebenfalls enzymmarkierten Sekundärantikörper.

- 1) ein Primärantikörper
- 2) ein gegen den Primärantikörper gerichteter erster Sekundärantikörper
- 3) ein gegen diesen Sekundärantikörper gerichteter zweiter Sekundärantikörper
- 4) enzymkonjugiertes Streptavidin
- 5) 3-Amino-9-Ethylcarbazol (AEC-Substrat) als Chromogen Reagenz

Verglichen mit der Anwendung nur eines Sekundärantikörpers besitzt dieses Verfahren eine höhere Sensitivität, da bei der geschilderten Methode eine größere Anzahl von freien Bindungsstellen für das enzymkonjugierte Streptavidin vorhanden ist. Dies führt zu einer besseren Darstellung einer Vielzahl von Primärantikörpern derselben Tierspezies.

Meerrettichperoxidase (HRP) wird für diese Art der immunhistochemischen Färbung als Enzym benutzt. Es bildet einen Komplex mit dem Substrat Wasserstoffperoxid ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), der seinerseits weiter mit einem Elektronendonator reagiert und auf diese Art und Weise die Endprodukte der Reaktion anfällt, nämlich ein Farbmolekül und Wasser ( $\text{H}_2\text{O}$ ). Das Reaktionsmuster entspricht somit dem Katalysatorprinzip in der Chemie.



Das Enzym (HRP) fällt am Ende der Reaktion wieder an; es wird nicht verbraucht. Somit kann es wieder erneut mit Wasserstoffperoxid reagieren. Das Chromogen, hier AEC, das als Elektronendonator bei der Enzymreaktion dient und ein rotes, in Alkohol lösliches Endprodukt bildet, präzipitiert am Ort der Entstehung. Aus diesem Grunde sollte ein wässriges Eindeckmedium verwendet werden.

Bei dem für die Darstellung der Färbung verwendeten Sekundärantikörper handelt es sich um ein schon industriell fertig hergestelltes „Universal LSAP-2-

Kit“ (Labelled Strept Avidin-Biotin). Mit diesen Kits können routinemäßig hergestellte Paraffinschnitte, Ausstriche, Kryostatschnitte, Abklatschpräparate und zytologische Präparate angefärbt werden. Mit diesen Kits sind Primärantikörper aus Maus oder Kaninchen einsetzbar. Die in den Kits enthaltenen Brückenantikörper und Streptavidin-Enzym-Konjugate sind gebrauchsfertig und enthalten Hintergrund reduzierende Komponenten. In den Kits K 0609 und K 0610 weisen die biotinylierten Brückenantikörper keine Kreuzreaktionen mit Rattenimmunglobulinen auf. Sie sind daher gut zum Einsatz am Rattengewebe geeignet.

#### **Die Färbung vollzieht sich in folgenden Schritten**

- 1) Entparaffinierung: Die 3 µm dicken Paraffinschnitte werden auf Poly-L-Lysin beschichteten Objektträgern wie folgt entparaffiniert und rehydriert.
  - a) Inkubation im Brutschrank bei 56 °C für 60 Minuten
  - b) Inkubation im Brutschrank bei 37 °C über Nacht
  - c) Inkubation der Objektträger für viermal fünf Minuten in reinem Xylol
  - d) Inkubation der Objektträger in 100%igem Ethanol für zweimal eine Minute
  - e) Inkubation der Objektträger in 96%igem Ethanol für zweimal eine Minute
- 2) Um bei der Verwendung der Substrat-Chromogenreaktion eine Unterscheidung zwischen hinzugefügter bzw. endogen vorhandener Peroxidase machen zu können, wird die endogene Peroxidase durch Spülung in einem 3%igem H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Methanolgemisch gehemmt.
- 3) Bevor der oben beschriebene Antikörper an den Paraffinschnitten angewendet werden kann, müssen die Schnitte in Zitratpuffer sieben mal fünf Minuten in eine Mikrowelle bei 600 Watt inkubiert werden. Um ein Austrocknen der Schnitte während dieses Vorganges entgegenzuwirken, wird der Flüssigkeitsverlust durch Aqua dest. ausgeglichen. Nach dem Auskühlen werden die Objektträger mit PBS gespült.

Im folgenden Schritt wird der gegen das humane AIF-1 gerichtete Primärantikörper aus Maus oder Kaninchen in einer Verdünnung 1:600 aufgetragen. Die verwendeten Verdünnungen wurden vorher in Versuchsreihen getestet und festgelegt. Der verwendete Antikörper von der Firma „BMA“ ist monoklonaler Herkunft. Dieser Antikörper ist für immunhistochemische paraffingebettete Gewebe geeignet.

- 4) Inkubation der Schnitte in einer feuchten Kammer für 45 Minuten bei Raumtemperatur.
- 5) Spülung und Inkubation in PBS für jeweils 3 Minuten.
- 6) Im folgenden Schritt erfolgt die Komplexbildung mit den beiden biotinylierten aus Maus-Antikörper in Form des weiter oben beschriebenen LSAB Kits.
- 7) Nach 10-minütiger Inkubation in der feuchten Kammer und Spülung mit PBS wird der mittlerweile aus zwei Antikörpern bestehende Komplex mit Streptavidin-Konjugat beladen. An dieser Stelle des Färbvorgangs erfolgt die enzymatische Reaktion mit der Farbmolekülbildung. Für diesen Schritt wird die Chromogenlösung benötigt. Sie ermöglicht die Visualisierung der Immunkomplexe.
- 8) Die Gegenfärbung erfolgt mit Hämatoxylin nach Meier.
- 9) Anschließend Eindeckung in Kaiser`s Glyceringelatine.

#### **3.5 Tierkollektiv**

Die Ratten (Sprague – Dawley, männlich, Firma „Charles River Laboratories“ Sulzfeld) wurden mit einem Anfangsgewicht von ca. 250 g geliefert. Insgesamt gab es 6 Gruppen. Eine Gruppe A1 - A5, wurde vor Beginn der gesamten Versuchsreihe getötet und seziiert und diente als so genannter Nullwert für den Vergleich mit den darauf folgenden Gruppen. Die Tiere verteilen sich auf 5 weitere Gruppen wie folgt (Tabelle 1).

<b>Füllmaterial</b>	<b>Gruppe I (n = 47) 0 – 3-monatige Implantationszeit</b>	<b>Gruppe II (n = 33) 4 – 6-monatige Implantationszeit</b>
Kontrollgruppe	N = 6	N = 5
Silikon	N = 8	N = 6
Kohäsives Silikon	N = 8	N = 9
Hydrogel	N = 16	N = 5
Kochsalz	N = 11	N = 8

Tabelle 1: Einteilung der verschiedenen Gruppen.

### **3.5.1 Akklimatisierung der Tiere und Tierhaltung**

Die für unsere Studie verwendeten Ratten wurden ca. 10 Tage vor geplanter Operation bestellt und in Einzelkäfigen im Tierstall des Universitätsklinikum Münster der Westfälischen Wilhelms-Universität untergebracht. Die Tiere wurden direkt nach ihrer Ankunft gewogen und ihrer jeweiligen Gruppe mit Hilfe von Buchstaben und Zahlen zugeordnet. Direkt prä-OP/post-OP und einen Tag post-OP wurden die Tiere erneut gewogen, um eventuelle Gewichtsverluste durch den Operationsstress erfassen zu können. Danach wurden die Ratten wöchentlich bis zum Versuchsende gewogen. Die aufgetretenen Pneumonien der Ratten wurde mit Vibramycin Tabs N1 (100 mg, Firma Pfitzer, Pforzheim), die im Trinkwasser der Tiere gelöst wurden, für ca. 3-4 Tage behandelt.

### **3.6 Verwendetes Material und deren Eigenschaften**

Bei den für unsere Studie verwendeten Materialien handelt es sich um Brustimplantate der Firma "MC GHAN limited" mit Silikon- und kohäsiver Silikonfüllung, der Firma "Novamedical Products GmbH" für Hydrogelfüllung und der Firma "MC GHAN limited" für Kochsalzfüllung. Die von uns verwendeten

Hydrogelimplantaten der Firma "NovaGold TM" bestanden aus einer einlumigen texturierten Silikonhülle mit einer Dicke von 0,7-1,1 mm, einer Porengröße zwischen 50-900  $\mu\text{m}$  und einem osmotisch ausbalancierten körperverträglichen, wasserlöslichen Füllmaterial.

### 3.6.1 Bau der Modellimplantate

Die für unsere Studie benötigten Modellimplantate wurden aus den Originalprothesen, die in der plastischen Chirurgie verwendet werden, hergestellt. Dafür wurden sie unter aseptischen Bedingungen geöffnet und das Füllmaterial entfernt. Dieses wurde bis zu seiner Verwendung luftdicht verschlossen.

Nach sorgfältiger Reinigung der Silikonhüllen mit Ethanol wurden aus den Silikonhüllen jeweils 1,5 cm x 1,5 cm große Quadrate zurechtgeschnitten.

Jeweils 2 Quadrate einer gleichen Hülle wurden mittels Silikonkautschuk, ein Silikonkleber auf Silikonbasis (Medial Grade A, Temperaturbelastbarkeit von - 60 °C bis + 200 °C) bis auf eine kleine Öffnung zusammengeklebt, so dass sich eine kleine Tasche bildete, in die später dann das jeweilige Füllmaterial wieder gefüllt werden konnte. Bevor die Taschen jedoch gefüllt wurden, musste der Silikonkautschuk mindestens 12 Stunden, trocknen. Danach wurden die Taschen gefüllt, und auch die letzte kleine Öffnung wurde mittels Silikonkautschuk verschlossen (Abb. 4).



Abb. 4: Foto der Modellprothesen.

Nachdem sichergestellt werden konnte, dass die Prothesen dicht sind und kein Füllmaterial entweichen kann erfolgte die Sterilisation sofort nach der Herstellung und vor der Implantation. Bis zur Implantation wurden diese unter sterilen Bedingungen aufbewahrt.

Die Sterilisation der Modellimplantate wurde folgendermaßen durchgeführt:

- 1) Überprüfen der Implantate auf Undichtigkeit und sonstige möglichen Fehler.
- 2) 12 Brustimplantate werden in eine speziell für die Autoklavikationssterilisation vorgesehene Box gelegt.
- 3) Verschließen der Box mit einem speziellen Autoklavikationsstrip, der eine erfolgreiche Sterilisation durch Farbwechsel anzeigt.
- 4) Die Autoklavikation der Box wurde im Autoklavikator für 6 Minuten bei 134 °C und einem Druck von 2,4 bar durchgeführt.
- 5) Danach schließt sich eine Abkühlungsphase an.

Insgesamt dauerte jeder Sterilisationsvorgang der Implantate 40 Minuten.

Nach erfolgreicher Sterilisation wurden die Implantate für die Operation vorbereitet. Dafür wurde die Box mit den Implantaten auf einen Farbwechsel des Indikatorstrips überprüft, um eine nicht erfolgreiche Sterilisation auszuschließen.

Vor Implantation wurden alle Prothesen erneut unter sterilen Bedingungen auf Fehler und Undichtigkeiten überprüft. Bei Defekt fand die Prothese keine Verwendung.

### **3.7 Op-Vorbereitung und Planung**

Die Ratten wurden vor Injektion der eigentlichen Narkose in einer Ätherglocke leicht sediert. In die Hinterlauffinnenseite wurde als Narkose eine Kombination von Ketamin und Xylocain, umgerechnet auf das jeweilige Körpergewicht der Ratte, injiziert (Ketamin 40 mg/kg pro Körpergewicht, Xylocain 1 mg/kg pro Körpergewicht). Nach einigen Minuten setzte die narkotische Wirkung ein. Nach

Äthersedierung und Narkoseinjektion wurden die Ratten an der für die Implantation der Prothese vorgesehen Stelle rasiert und danach mit Kodanspray desinfiziert.

### 3.7.1 Operation und Post-Op-Nachsorge

In Bauchlage wurde durch eine Hautinzision von ca. 2 cm im Bereich des Rückens eine kleine subcutane dorsolaterale Hauttasche gebildet. In diese Hauttasche wurde die zu untersuchende Modellprothese implantiert und nach Blutstillung intracutan, und nach einem Wechsel des Protokolls mit Donatinähten, verschlossen. Anschließend wurde die Narbe mit einem Sprühverband vor Verschmutzungen geschützt. Um ein Auskühlen der Ratten postoperativ, bedingt durch die Ketaminwirkung, zu verhindern, wurden die Tiere unter eine Wärmelampe gelegt und unter Beobachtung gestellt. Nach sichtbarer Erholung wurde die Ratte gewogen und in ihren jeweiligen Käfig und Platz gebracht. Um spätere mögliche Komplikationen zu umgehen, wurde die Vitalität des Tieres 5-6 Stunden postoperativ überprüft.



Abb. 5: Ratte, 4 Wochen nach Implantation einer Kochsalzprothese (roter Pfeil).

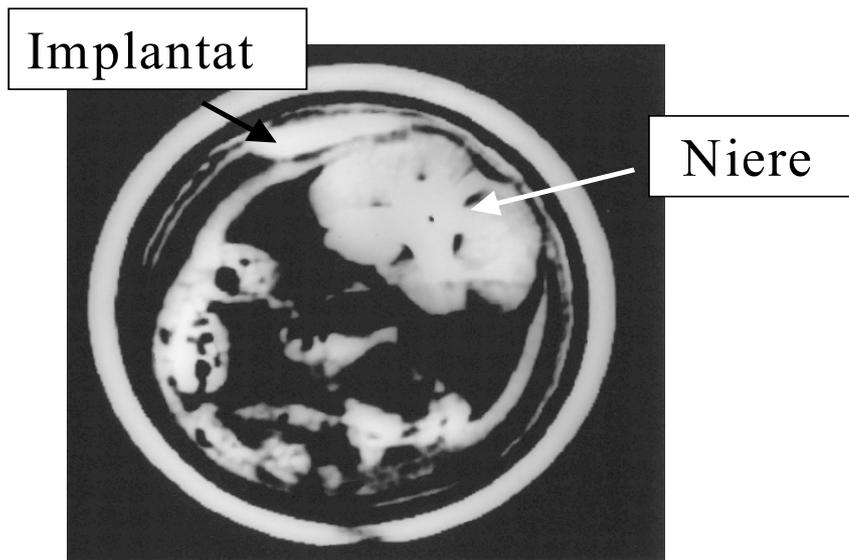


Abb. 6: Computertomographisches Bild einer Ratte mit Hydrogelimplantaten 1 Monat nach Implantation in posteriorer Orientierung.

### **3.8 Tierhaltung und Tötung der Tiere**

Jede Tiergruppe wurde wöchentlich gewogen. Dabei wurde der Sitz der Prothese (Abb. 5 und Abb. 6) und eventuelle Wunddehiszenzen nach Größe, Lokalisation und andere Veränderungen beobachtet und notiert. Bei Wunddehiszenz wurden die Tiere vor Beendigung des eigentlichen Versuchszeitraumes getötet. Dadurch ergab sich für uns eine neue, nicht eingeplante Gruppe, die eine Implantationsdauer von 1,5 Monaten umfasste.

### **3.9 Sektion der Tiere und Verarbeitung der Organe**

#### **3.9.1 Entnahme der Organe**

In tiefer Äthernarkose erfolgte praefinal das Durchtrennen der Karotiden zur Blutentnahme. Bei der Obduktion wurde der Ratte das Gehirn, das Herz-Lungen-Paket, Niere, Leber, Aorta, axilläre und poplitäre Lymphknoten entfernt. Außerdem wurde die Prothese mit Kapsel und Unterhautfettgewebe

entnommen. Bei aufgetretenen Besonderheiten wurden zusätzlich Magen, Duodenum, Jejunum und Ileum entnommen.

Die Prothese wurde makroskopisch beurteilt. Das Blut der Ratten wurde zentrifugiert. Um eine spätere Untersuchung der jeweiligen Organe zu ermöglichen, wurden Lunge, Aorta, Herz, axilläre und poplitäre Lymphknoten, ein Teil der Leber, Teile des Gehirns und Teile der Niere in Formalin eingelegt. Der andere Teil der Leber, Gehirn und Niere wurde für Kryostatschnitte in flüssigem Stickstoff eingefroren und bei - 80 °C gelagert. Zusätzlich wurde ein Gewebestück der Leber, des Unterhautfettgewebes und der Niere eingeschweißt und eingefroren.

### 3.10 Materialien und Ansätze

#### 1) Antikörper

Primärantikörper gegen AIF-1 (Maus)	BMA Switzerland
Sekundärantikörper DAKO LSAB KIT 2 (Anti-Maus)	DAKO Deutschland

#### 2) Chemikalien

DAB (3,3 Diaminobezidizidine-Tetrahydrochlorid)	Serva, Darmstadt
Di-Na-Hydrogenphosphat	Merck, Darmstadt
Kaisers Glyceringelatine	Merck, Darmstadt
K-Dihydrogenphosphat	Merck, Darmstadt
Mayers Hämatoxylin	Merck, Darmstadt
Methanol	Merck, Darmstadt
Natriumchlorid	Merck, Darmstadt
Peroxidase	Merck, Darmstadt
Poly-L-Lysine solution 0,1 %	Sigma-Diagnostic INC, St. Louis, USA
Triton x 1 00	Merck, Darmstadt
Zitratpuffer	
Xylol	

### 3) Puffer und sonstige Ansätze

Sofern nicht anders angegeben wurden die Chemikalien für die immunhistochemischen Untersuchungen in Aqua dest. angesetzt.

#### **PBS**

72,0 g NaCl  
4,3 g K-Dihydrogenphosphat  
14,8 g Di-Na-Hydrogenphosphat in 10 Liter Aqua dest. und auf pH 2 eingestellt

#### **0,1 % Triton - PBS**

1 ml Triton x 100 in  
1 Liter PBS (pH 7,2) gelöst

#### **3 % H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Methanolgemisch**

1:10  
10 ml H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> und 90 ml Methanol

#### **Chromogen-Substrat-Lösung**

0,01 g DAB  
10 ml 0,05 M Tris-HCl-Puffer pH 7,6  
20 µl 30%iges H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

#### **Zitratpuffer**

0,1 M Tri. Natriumcitrat-Dihydrat in Aqua dest. gelöst und mit Zitronensäure auf pH 6 eingestellt

### 4) Antikörperverdünnungen

AIF-1 Antikörper (Maus) 1:600  
Sekundärantikörper (Maus) LSAB KIT (DAKO, Hamburg, FRG)

### 5) Sonstige Materialien

Objektträger Super Frost Plus Menzel, Deutschland

## IV. Datenanalyse

### 4.1 Statistische Auswertung

Um die klinischen und immunhistochemischen Daten statistisch zu analysieren, wurde das Statistikprogramm SPSS (Spss 10.0, Spss inc) zur Hilfe genommen. Mit diesem Programm kann man zwischen parametrischen und nicht parametrischen Testverfahren wählen und unterscheiden. Bei den parametrischen Testverfahren müssen die Merkmale zur Überprüfung von statistischen Zusammenhängen intervallskaliert sein und bestimmte Verteilungsannahmen (Normalverteilung) erfüllen. Wenn die Merkmale nominal - (bei einem nominalskalierten Merkmal liegt eine qualitative Klassifizierung vor, so dass eine Gruppenzugehörigkeit der Merkmalsträger festgelegt wird) oder ordinalskaliert - (die Merkmalsträger sind darüber hinaus bezüglich ihrer Merkmalsausprägungen vergleichbar und lassen sich innerhalb einer Rangreihe ordnen) oder die Verteilungsannahmen für intervallskalierte Merkmale verletzt sind, lassen sich unter Umständen nicht parametrische Testverfahren einsetzen (Mann-Whitney-U-Test). Der Nachteil dieser ist jedoch, dass sie schwächer als parametrische Tests sind, weil die Wahrscheinlichkeit, tatsächlich vorhandener Unterschiede zu finden bei ihnen kleiner ist. Wenn möglich, wurde der t-Test zum Mittelwertvergleich durchgeführt. ANOVA (Analysis of Variance) wurde eingesetzt, um Einfluss bestimmter Parameter auf Mittelwerte zu evaluieren.

Zunächst haben wir zur Auswertung der Daten univariate Analysen durchgeführt, indem wir die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Variablen ermittelt und durch geeignete Statistiken beschrieben haben. Die Beziehung zwischen zwei Variablen in einer Gruppe der untersuchten Tiere und deren Organe wurden in einem zweiten Schritt analysiert, indem diese Variablen in Form einer bivariaten Kreuztabelle untersucht wurden, um einen statistischen Zusammenhang herzustellen (Pearson-Korrelationskoeffizient). Die lineare Abhängigkeit wurde durch den linearen Regressionskoeffizienten ermittelt.

## **4.2 Auswertungsparameter**

Um die Ergebnisse sinnvoll analysieren zu können, erstellten wir einen Dokumentationsbogen. In diesem Erhebungsbogen wurden die Daten und Ergebnisse, die sich aus den jeweiligen Gruppen durch die Entnahme und Untersuchung der Organe ergaben, festgehalten. Anhand dieses Bogens, der sich im Anhang befindet, wurde die Auswertung vorgenommen.

## **4.3 Auswertung der immunhistochemischen Evaluation der Prothesenkapseln**

Die quantitative Auswertung der AIF-1 positiven Makrophagen innerhalb der Prothesenkapseln erfolgte durch ein spezielles Okular. In diesem Okular befindet sich ein Zählgitter, das aus 10 x 10 Quadraten besteht. Gezählt wurden die AIF-1 positiven Makrophagen pro Zählgitter. Es wurden 5 High Power Fields (4 bis 5 Gesichtsfeldern bei 400facher Vergrößerung) mit Zählgitter ausgezählt und gemittelt.

## **4.4 Auswertekriterien der Lebergranulome**

Granulome wurden größenunabhängig in den standardmäßig 5 - 7 vorhandenen HE-Färbungen der Leber gezählt. Bei der immunhistochemischen Auswertung der Lebergranulome wurden die Granulome ausgezählt, die sich im Leberparenchym befanden. Entscheidend war in unserem Fall nicht die Größe der Granulome, sondern die Anzahl innerhalb dieser Granulome vorkommenden AIF-1 positiver und AIF-1 negativer Makrophagen. Zusätzlich wurde in 5 High Power Fields die Anzahl AIF-1 positiver ortsständiger Makrophagen gezählt.

## V. Ergebnisse

Die gesamte Studie umfasste nach Beendigung des experimentellen Teils 80 Ratten. Das Gesamttierkollektiv umfasste eine Implantationsdauer der Prothesen zwischen 0 und 6 Monaten. Zu den vorher geplanten Implantationszeiten von 3 und 6 Monaten kam aufgrund von Komplikationen eine Gruppe mit 1,5-monatiger Implantationsdauer hinzu. Die Indikation zum vorzeitigen Versuchsende beruhte in den meisten Fällen in einer bestehenden Wunddehiszenz (Abb. 7) und mit dieser im Zusammenhang stehenden Prothesenverlust.



Abb. 7: Ratte mit einer Kochsalzprothese – nach 37 Tagen. Die Wunddehiszenz ist deutlich erkennbar.

Weitere Gründe umfassten schwere Pneumonien. Es wurde neben dem makroskopischen Aussehen der Prothese, die Prothesenkapseldicke, Anzahl der Granulome in der Leber, axilläre und poplitäre Lymphknotenveränderungen, Lungenveränderungen, chronische und akute Entzündungen mittels histologischen Untersuchungen erfasst. Zusätzlich wurden die Leber und die Bindegewebskapsel um die Prothese mit Hilfe immunohistochemischer Verfahren auf den Entzündungsparameter AIF-1 untersucht.

### 5.1 Tierkollektiv

Die Tiere wurden für die Auswertung der Studie in 2 Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe (Gruppe I) umfasste die Tiere bis einschließlich 3 Monaten Implantationsdauer (durchschnittliche Implantationsdauer:  $2,5 \pm 0,6$  Monate),

die zweite Gruppe (Gruppe II) eine Implantationsdauer von > 3 bis einschließlich 6 Monaten (durchschnittliche Implantationsdauer: 5,6 + / - 0,8 Monate). Die Anzahl der bis einschließlich 3 Monate gelebten Ratten betrug 47. Von diesen wurden 4 nach einem Monat, 16 nach 2 Monaten und 27 nach 3 Monaten getötet. Das Tierkollektiv der Gruppe I verteilte sich auf die Füllmaterialien wie folgt (Abb. 8):

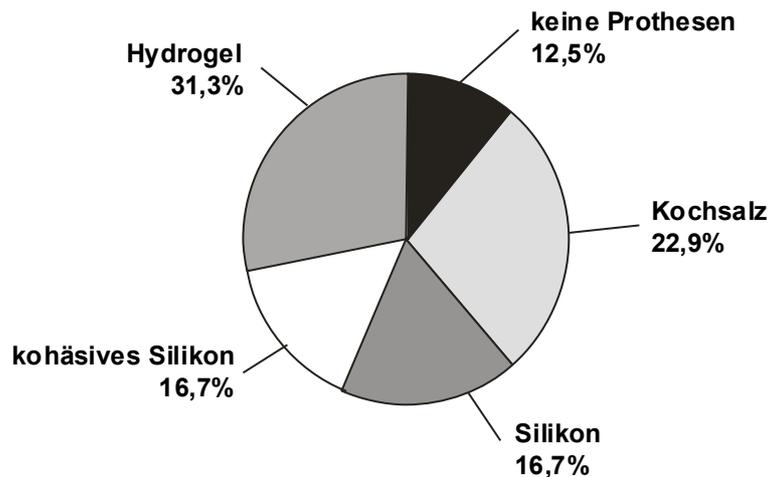


Abb. 8: Verteilung der Tiere (n = 47) der Gruppe I auf die Füllmaterialien und Anteil der Kontrolltiere ohne Prothesen.

Die in der Gruppe I bis zu diesem Zeitpunkt nach der Operation aufgetretenen Komplikationen wurden durch die Wunddehiszenz und deren Nachfolgekomplikationen dominiert (60 %), wobei in 33,3 % der Fälle die Wunddehiszenz mit einer Nekrose und in 29,2 % der Fälle mit einer Pneumonie vergesellschaftet war.

Abb. 9 charakterisiert das Tierkollektiv der Gruppe II, die 8 Ratten mit Kochsalzimplantat, 6 Ratten mit Silikon, 9 Ratten mit kohäsives Silikon und 5 Ratten mit Hydrogel und 5 Kontrolltiere umfaßte. Auffallend ist der starke Rückgang der Wunddehiszenzen, sowie die Zunahme der Tiere, die keine Komplikationen aufweisen (27 %).

Lediglich bei 21 % der Tiere zeigte sich eine Wunddehiszenz, wobei in 3 % der Fälle eine Nekrose und in 18,2 % der Fälle eine Pneumonie mit vergesellschaftet war.

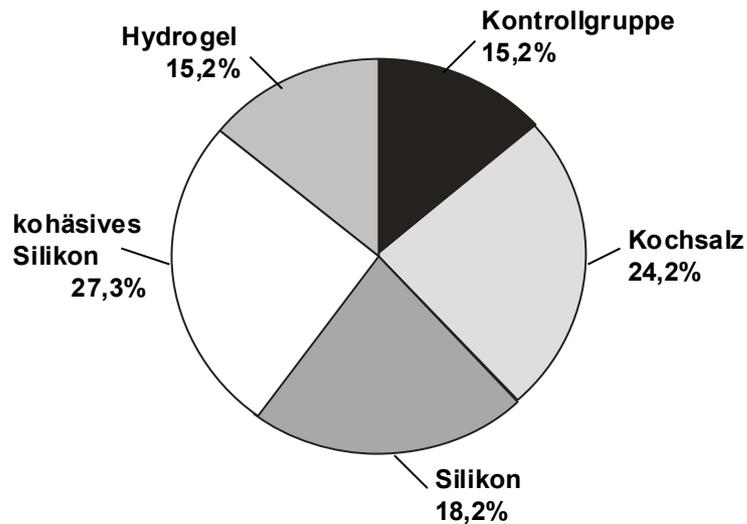


Abb. 9: Verteilung der Tiere (n = 33) der Gruppe II auf die Füllmaterialien und Anzahl der Kontrolltiere ohne Prothese.

## 5.2 Histologische Ergebnisse

### 5.2.1 Makroskopische Prothesenveränderungen

Das makroskopische Bild der Prothesen war, wie erwartet, von den Komplikationen abhängig (Abb. 10).

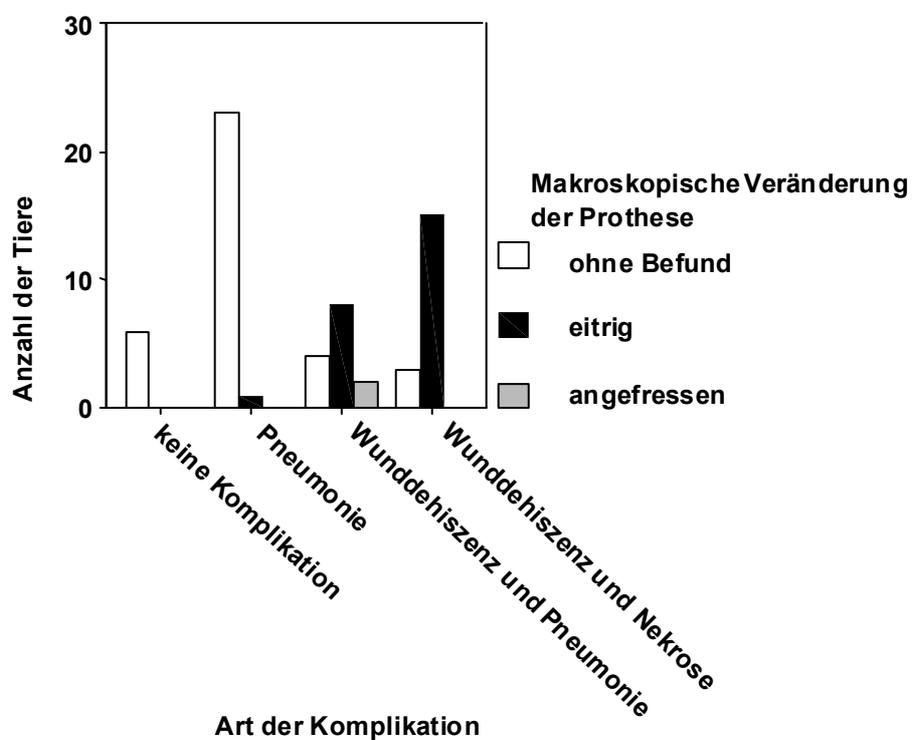


Abb. 10: Makroskopisches Aussehen der Prothesen in Abhängigkeit der Komplikationen im Gesamttierkollektiv.

Nach einer Implantationsdauer von 3 Monaten zeigten die Prothesen folgendes äußeres Erscheinungsbild: Es waren 2,7 % der Prothesen angefressen, 37,8 % zeigten keine makroskopischen Veränderungen und 59,5 % der Prothesen waren eitrig belegt. Nach 6 Monaten waren 3,4 % angefressen, 84,6 % zeigten keine makroskopischen Veränderungen und nur 12 % waren eitrig belegt.

Abb. 10 illustriert, dass die meisten Prothesen bei dem Auftreten einer Wunddehiszenz eitrig belegt waren. Das Auftreten der verschiedenen Komplikationen zeigte in Abhängigkeit vom Füllmaterial innerhalb der ersten Gruppe (bis 3 Monate) eine unterschiedliche Häufigkeitsverteilung, wie in Abb. 11 deutlich zu erkennen ist. Man sieht ein gehäuftes Auftreten von Wunddehiszenzen bei Hydrogel, kohäsives Silikon und Kochsalz, weshalb nicht erstaunlich ist, dass bei diesen vermehrt makroskopische Prothesenveränderungen vorhanden sind (Abb. 13). Abb. 12 zeigt die mikroskopischen Veränderungen einer Prothesenkapsel mit einer Entzündung und Fibrosebildung.

Betrachtet man dagegen nur die Tiere ohne Wunddehiszenz, tritt nur bei Hydrogel eine eitrig belegte Prothese auf.

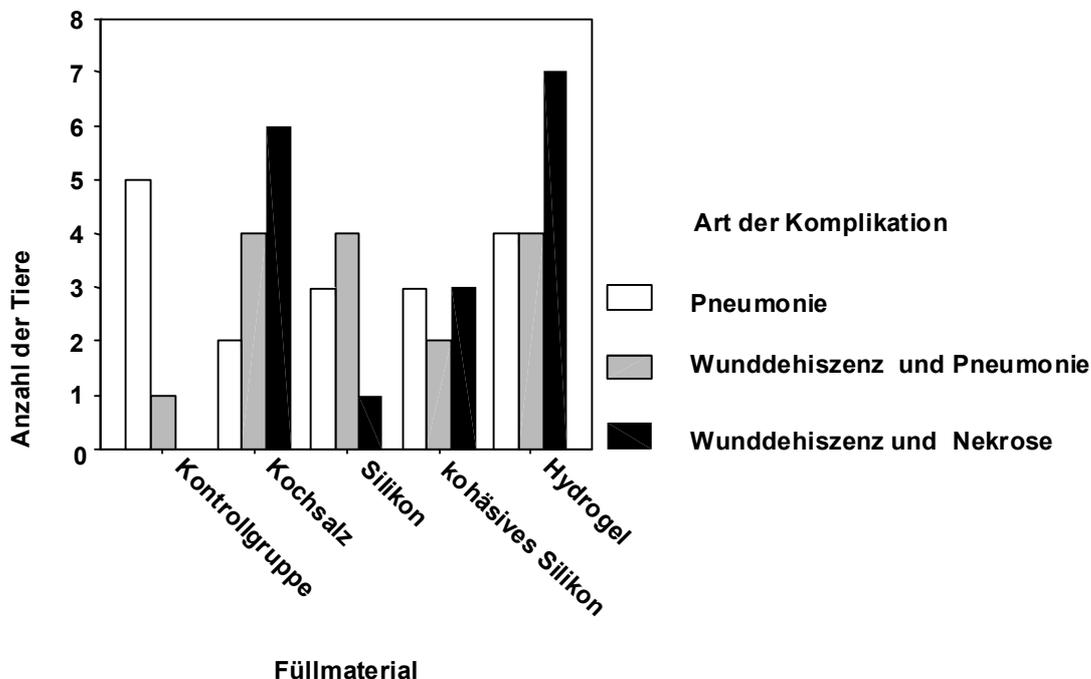


Abb. 11: Art der Komplikation in Abhängigkeit vom Füllmaterial (Implantationsdauer  $\leq$  3 Monate).

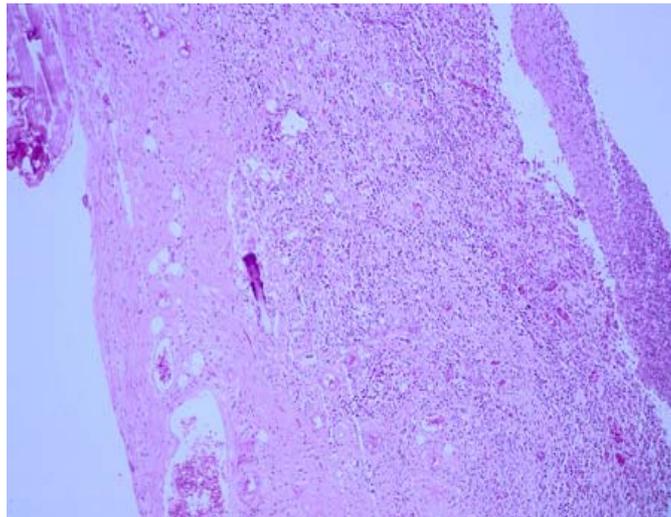


Abb. 12: Übersicht über eine Prothesenkapsel mit Fibrose/Entzündung: HE: 2,5fache Objektivvergrößerung.

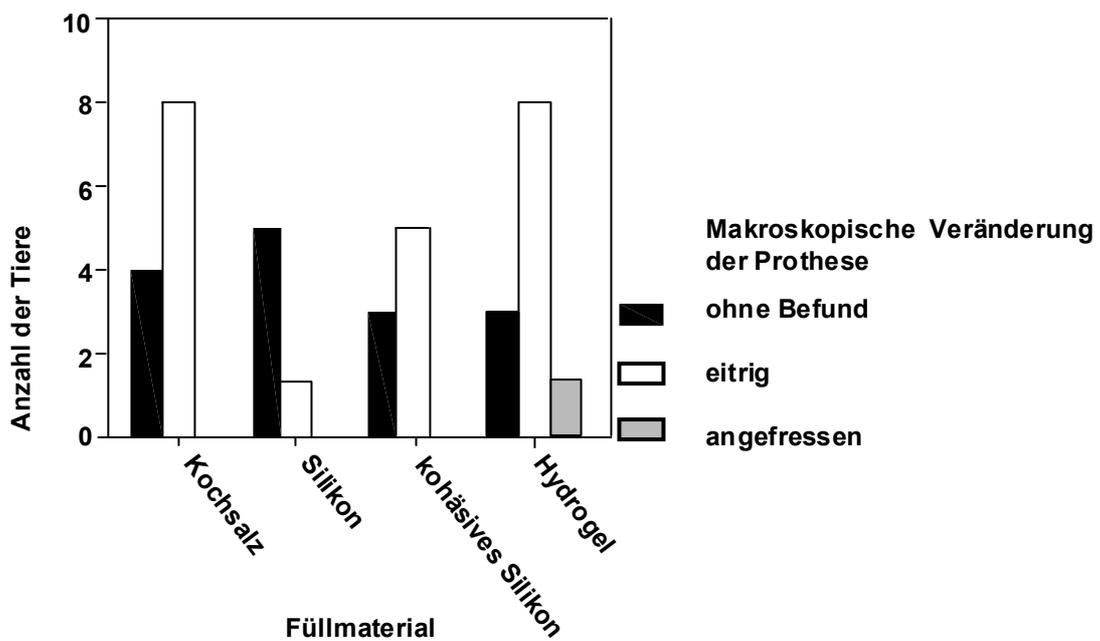


Abb. 13: Makroskopisches Aussehen der Prothesen abhängig vom Füllmaterial (Implantationsdauer  $\leq$  3 Monate).

Aufgrund einer anderen Nahttechnik (Wechsel von intracutan zur Donatinaht) konnte bei der 4 bis 6-Monatsgruppe diese Form der Komplikation (Wunddehiszenz) auf 21 % deutlich reduziert werden.

Jetzt wird die Art der Komplikation bei Silikon, kohäsives Silikon und Hydrogel überwiegend durch das Auftreten der Pneumonie bestimmt.

Lediglich bei Kochsalz dominiert auch weiterhin eine Komplikation in Form einer Wunddehiszenz.

Interessanterweise wiesen Silikonimplantate als einziges Füllmaterial keine Wunddehiszenz auf. In der Gruppe II waren ca. 85 % (n = 30) aller Prothesen unauffällig, eine angefressen (n = 1, ca. 5 %) und 2 eitrig belegt (n = 2, ca. 10 %).

### 5.2.2 Prothesenkapsel und Komplikationen

Die histologische Auswertung der Bindegewebskapseln um die Prothesen (Abb. 14) ergab eine auffallend häufig auftretende chronische, teils auch akut eitrig Entzündung im Bereich der Wunddehiszenz.

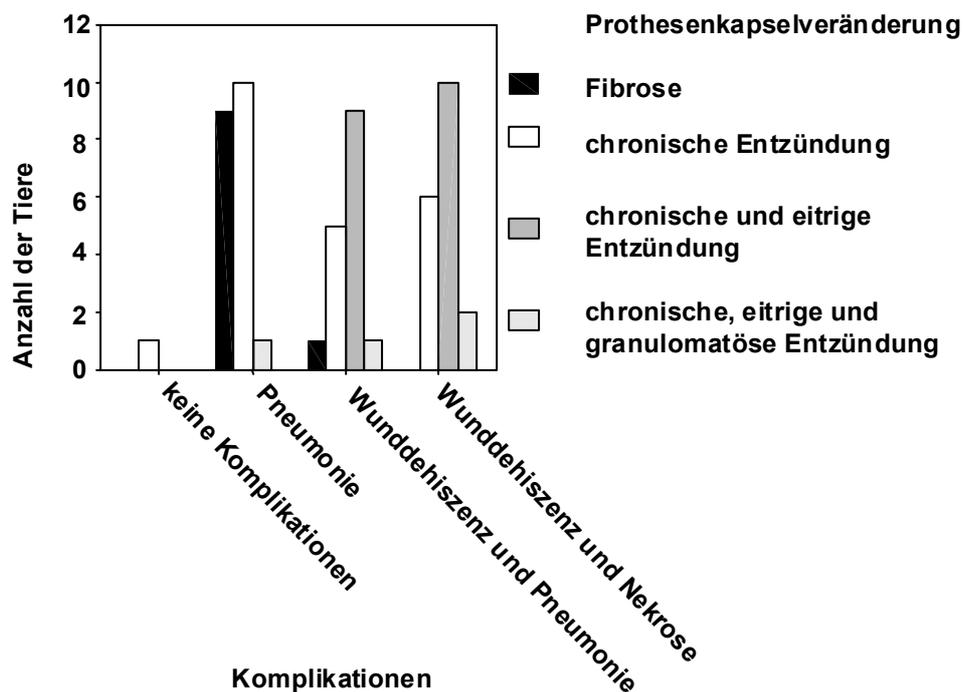


Abb. 14: Prothesenkapselveränderung in Abhängigkeit von der Komplikationsart im Gesamtkollektiv.

Bei Tieren mit einer reinen Pneumonie zeigte die Bindegewebskapsel um die Prothese herum verstärkt eine blande Fibrose (Abb. 14) und eine chronische, teils granulomatöse Entzündung (Abb. 14 und Abb. 12). Es besteht eine

Korrelation zwischen Wunddehiszenz und eitriger Entzündung ( $p < 0,0001$ ). Bei genauerer Analyse zeigt sich ein Zusammenhang zwischen Wunddehiszenz und Entzündungsgrad ( $p < 0,0001$ ) (Abb. 15) und Fibroseausprägung ( $p = 0,003$ ) (Abb. 16). Ein Entzündungsgrad ++ zeigt sich fast ausschließlich bei Auftreten einer Wunddehiszenz im Zusammenhang mit einer Nekrose bzw. Pneumonie.

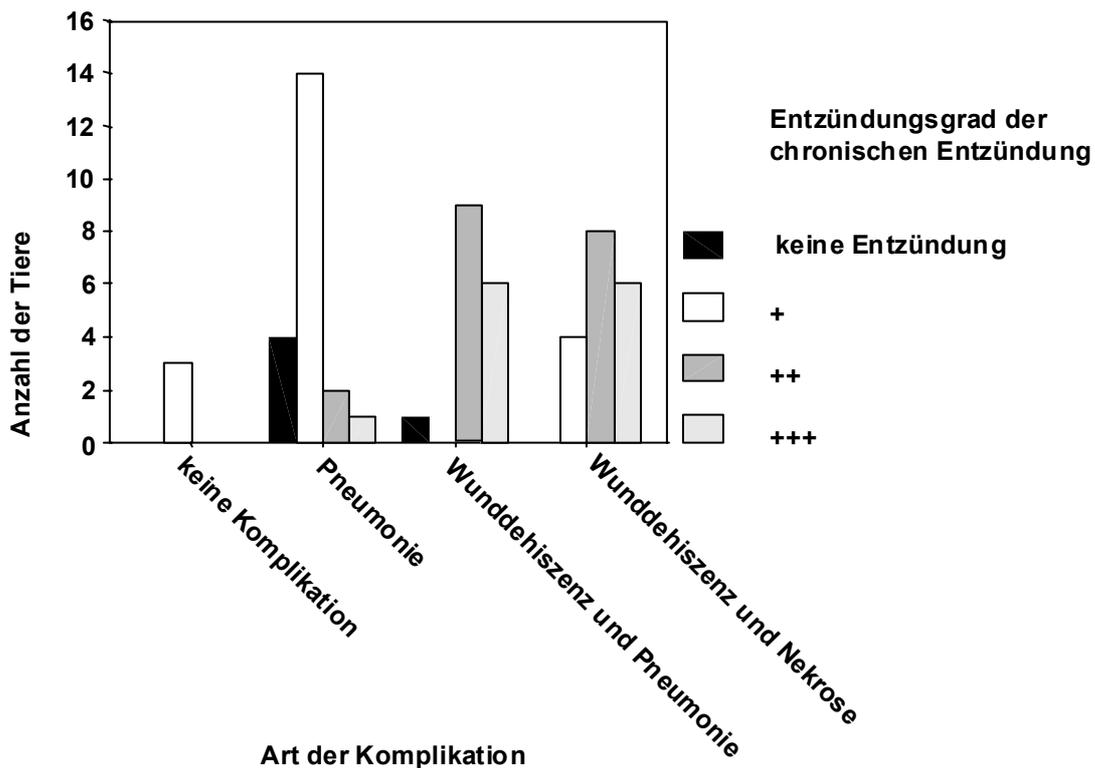


Abb. 15: Grad der Entzündung in Abhängigkeit von den Komplikationen im Gesamttierkollektiv.

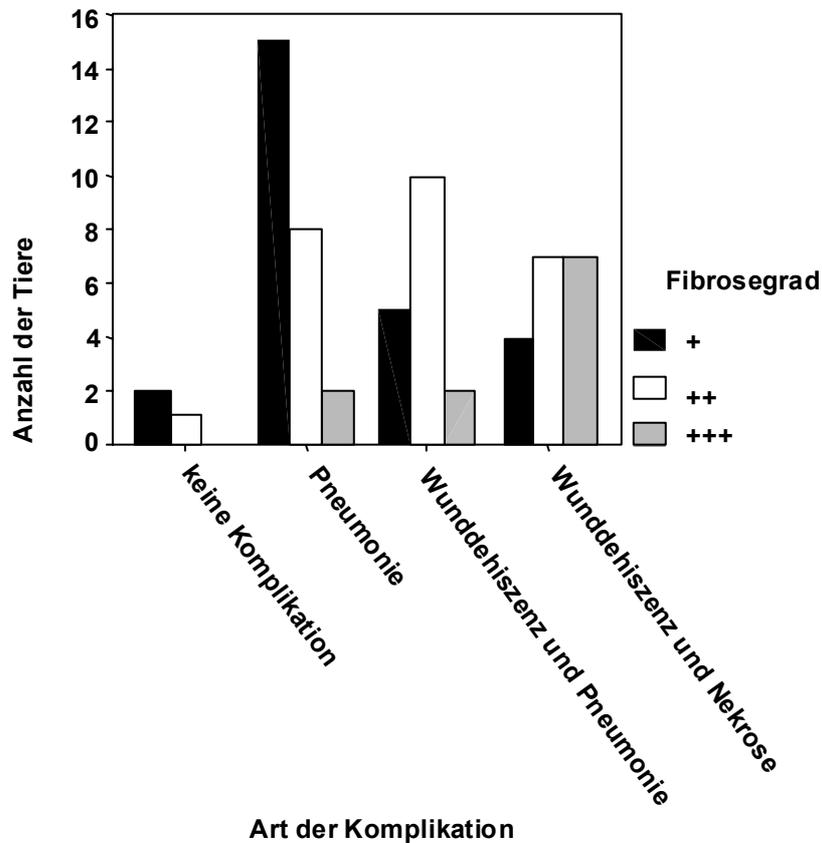


Abb. 16: Grad der Fibrose in Abhängigkeit von den Komplikationen im Gesamttierkollektiv.

### Einfluss des Füllmaterials

In den Gruppen I und II lassen sich, abhängig vom Füllmaterial, unterschiedliche Prothesenkapselveränderungen feststellen. Die Veränderungen der Prothese werden bei einer kürzeren Implantationsdauer (bis 3 Monate) von einem recht gleichmäßig verteilten Bild dominiert. So wird in Abb. 17 erkennbar, dass in diesem Zeitraum eine chronische granulomatöse und teils chronisch eitrig-entzündliche Entzündung vorherrscht. Betrachtet man nur die Tiere ohne Wunddehiszenz fällt auf, dass alle Tiere mit Kochsalzprothesen eine Fibrose und alle Tiere mit Hydrogelimplantaten eine chronische Entzündung aufweisen. Dies wird nach 6-monatiger Implantationszeit bestätigt. Ratten mit Hydrogelprothesen weisen ausschließlich das Bild einer chronischen

makrophagenreichen Entzündung auf, während die Prothesen bei Kochsalz überwiegend keine Prothesenkapselveränderungen zeigen. Zeigen sich welche, so handelt es sich um entzündliche Kapselveränderungen bei Auftreten von Komplikationen. Eine fibrotische Veränderung läßt sich in der Gruppe II im Vergleich zur Gruppe I jedoch kaum erkennen (Abb. 18), mit Ausnahme vom kohäsivem Silikon. Auffällig ist hier der starke Anstieg einer Fibrose nach einer Implantationsdauer von 6 Monaten, die nach kürzerer Implantationsdauer deutlich seltener auftrat (Vergleich Abb. 17 und 18). Abhängig vom Füllmaterial läßt sich erkennen, dass kohäsives Silikon und Hydrogel in jedem Fall, unabhängig der Implantationsdauer, Prothesenkapselveränderungen aufweisen, während bei Kochsalz und Silikon nach einer Implantationsdauer von 6 Monaten der Anteil, der keine Veränderungen an der Prothese zeigt, gegenüber denen, die eine zeigen, überwiegt.

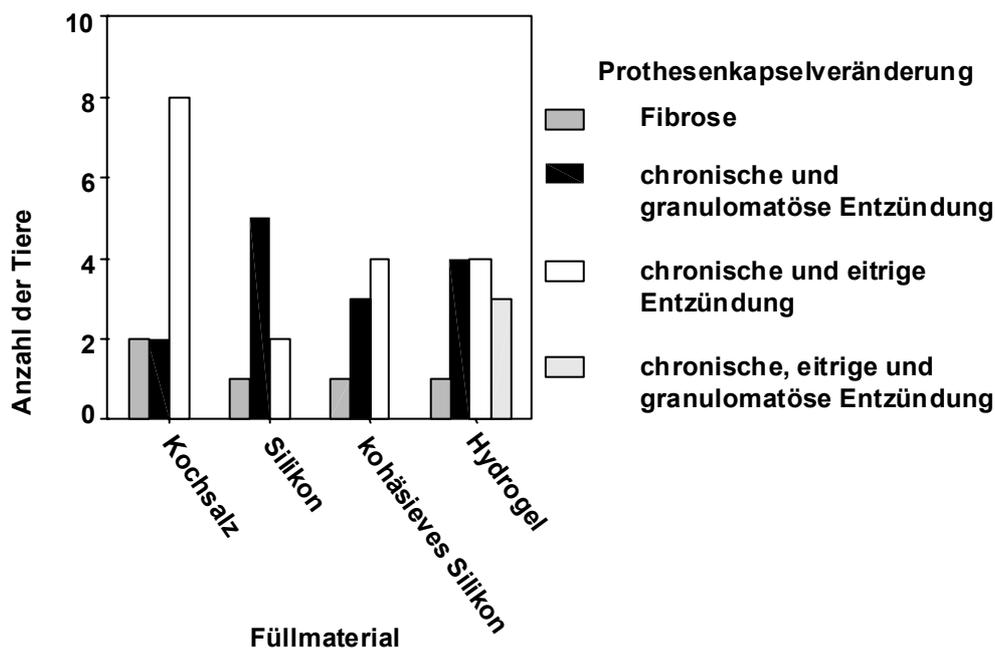


Abb. 17: Prothesenkapselveränderung der Gruppe I abhängig vom Füllmaterial.

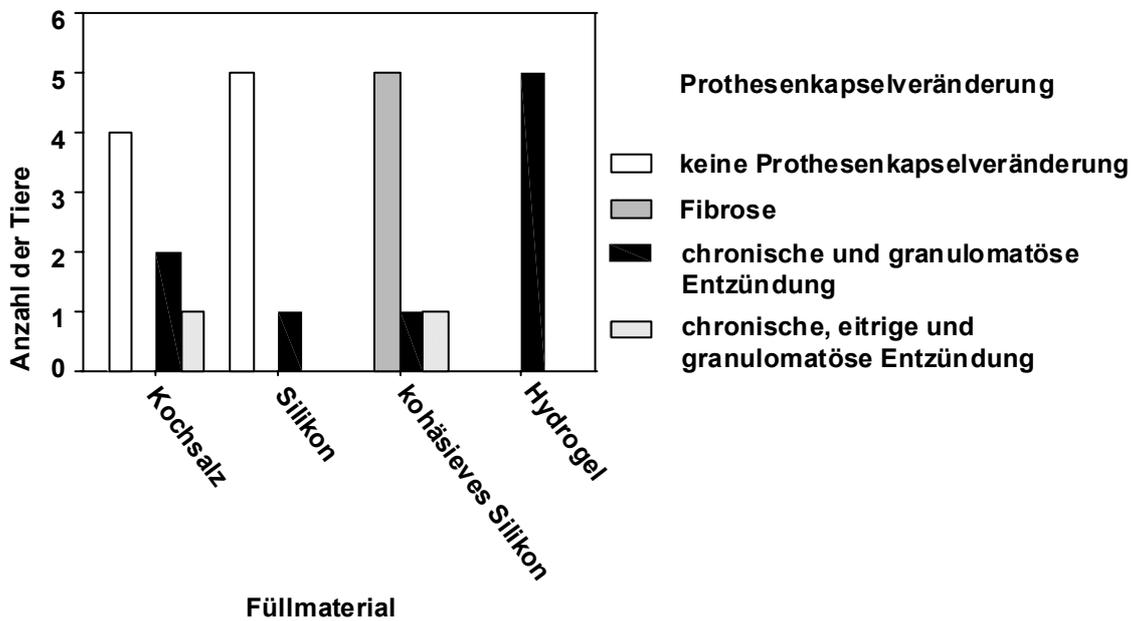


Abb. 18: Prothesenkapselveränderung der Gruppe II abhängig vom Füllmaterial.

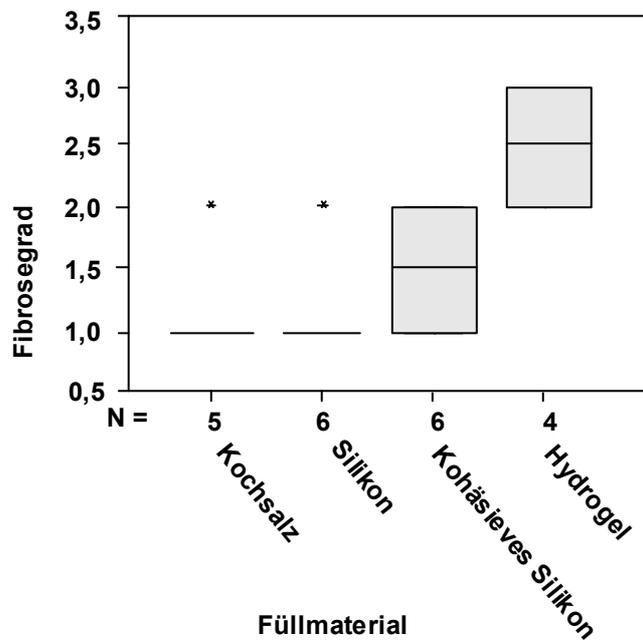


Abb. 19: Fibrosestärke abhängig vom Füllmaterial nach 4-6 Monaten, \* = Ausreißer.

Abb. 19 zeigt die Fibrorestärke der Gruppe II abhängig vom Füllmaterial. Bei den Hydrogelimplantaten dominiert die Fibrorestärke Grad +++ und Grad ++, während bei Silikon und Kochsalz Grad + deutlich vorherrschte ( $p = 0,009$ ). Alle Tiere der Gruppe II mit Ausnahme von Hydrogelimplantaten ( $n = 1, ++$ ) zeigten einen geringen einheitlichen Entzündungsgrad +. Dies war unabhängig vom Füllmaterial. Zusammenfassend zeigte sich bei Hydrogelimplantaten eine stärkere Entzündungsreaktion im Vergleich zu den anderen Materialien (siehe Abb. 17). Aufgrund des kleinen Tierkollektivs kann jedoch nur ein Trend und keine definitive Aussage getroffen werden.

### Prothesenkapseldicke

Die Stärke der Prothesenkapsel wird durch mehrere Faktoren, wie z. B. von der Art der auftretenden Komplikation, beeinflusst (Abb. 20). Bei eitrigen Prothesen, die häufiger bei Wunddehiszenz anzutreffen waren, konnten wir eine höhere Kapseldicke feststellen als bei denen, die makroskopisch keinen Befund aufwiesen.

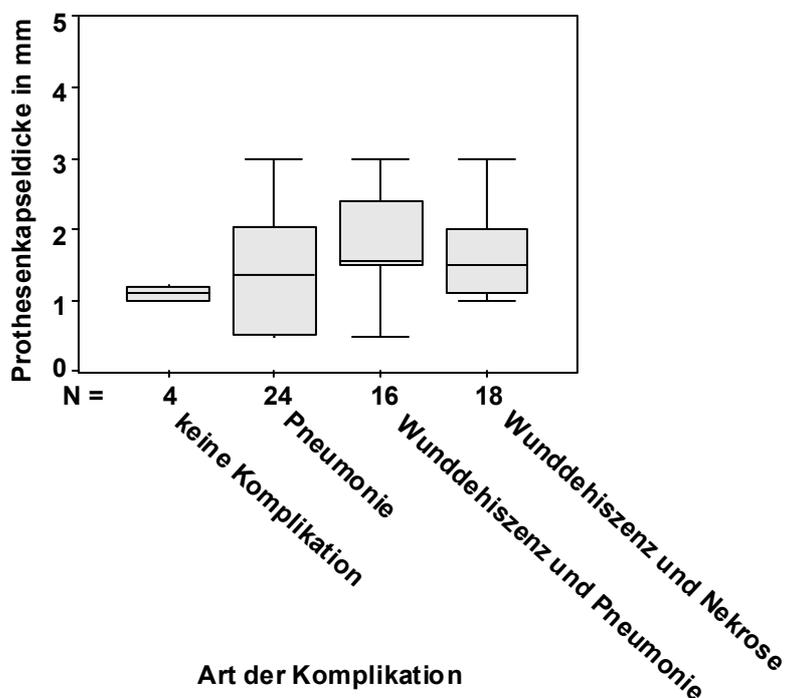


Abb. 20: Prothesenkapseldicke in mm in Abhängigkeit von der Komplikationsart im Gesamttierkollektiv.

Nicht nur die Art der Komplikationen beeinflussen die Kapselbildung, sondern auch die Stärke der Entzündung oder aber unterschiedliche Fibrosegrade (Abb. 21 und Abb. 22). Mit zunehmendem chronischen Entzündungsgrad ( $p = 0,011$  bei Gruppe I,  $p = 0,01$  bei Gruppe II, Gruppe I und II  $p = 0,001$ ) und Stärke der Fibrose ( $p = 0,005$  bei Gruppe I,  $p = 0,009$  bei Gruppe II, Gruppe I und II:  $p < 0,0001$ ) nimmt die Kapseldicke zu. Dieser Sachverhalt lässt sich für die Fibrose und die chronische Entzündung über den gesamten Zeitverlauf des Projektes (3 und 6 Monatsgruppe) belegen. Es wird erkennbar, dass die Kapseldicke/Kapselbildung in der Gruppe I bei den Materialien, die Komplikationen aufwiesen, stärker ist, als jetzt bei Ausschluss der Wunddehiszenz und in der Gruppe II derselben Materialien (Bsp. Kochsalzimplantate).

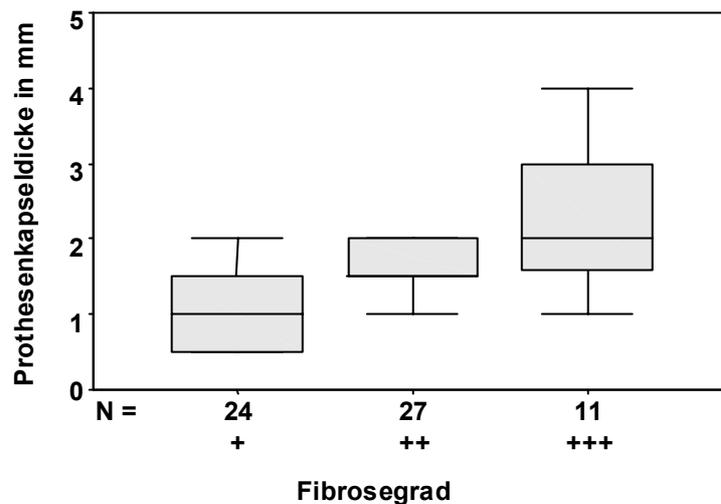


Abb. 21: Prothesenkapseldicke in mm in Abhängigkeit von der Fibrosetärke im Gesamttierkollektiv.

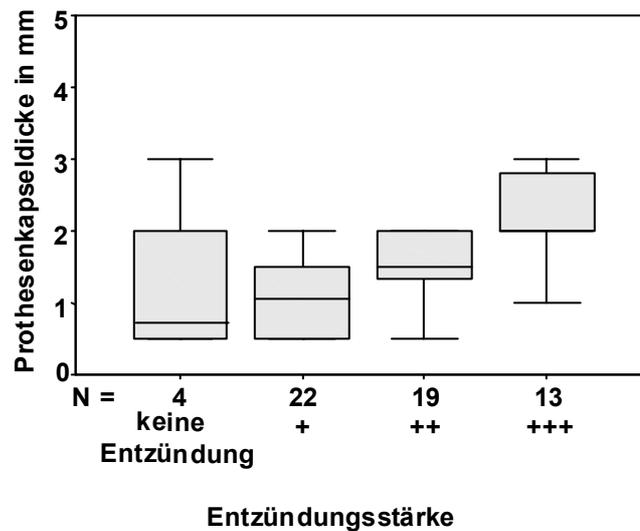


Abb. 22: Prothesenkapseldicke in mm in Abhängigkeit von der Entzündungsstärke im Gesamttierkollektiv.

Die Ergebnisse stellen einen Zusammenhang zwischen Kapseldicke/Entzündung/Wunddehiszenz und zwischen Fibrose und Wunddehiszenz dar. Zusammenfassend ist festzustellen, dass es viele abhängige Faktoren gibt, die an der Kapselbildung beteiligt sind. Diese umfassen nicht nur den Prothesentyp und die Art der Komplikation, sondern auch möglicherweise die Art des implantierten Materials. Da im Zusammenhang der Komplikationen bei Kochsalz und Hydrogelprothesen häufiger eine Wunddehiszenz gefunden wurde, ist es auch nicht verwunderlich, dass bei Betrachtung der Kapseldicke in Abhängigkeit vom Füllmaterial die stärkste Kapseldicke nach 3 Monaten bei Kochsalz anzutreffen ist. Nach Ausschluss von Tieren mit Wunddehiszenz zeigte sich zusätzlich ein Zusammenhang zwischen Füllmaterial und Kapseldicke/Kapselbildung (Tabelle 2).

Der Einfluss des Füllmaterials lässt sich am deutlichsten bei den Tieren der Gruppe II erkennen. Bei dieser Gruppe spielte die Wunddehiszenz nur eine geringe Rolle, so dass man die Kapseldicke/Fibrosestärke hauptsächlich auf das verwendete Füllmaterial zurückführen kann (Tabelle 2). Kohäsives Silikon und Hydrogel weisen die höchste Kapseldicke auf.

Die Kapseldicke ist jedoch auch von der Implantationszeit abhängig. So zeigt sich z. B. in der Hydrogelgruppe nach 6 Monaten ein statistisch signifikanter deutlicher Anstieg um mehr als das Zweifache. Auch bei kohäsivem Silikon ist eine Zunahme um mehr als das Zweifache zu verzeichnen, während Silikon und Kochsalz keine Zunahme aufweisen.

<b>Füllmaterial</b>	<b>Kapseldicke in Gruppe I</b>	<b>Kapseldicke in Gruppe II</b>
Kochsalz	2 mm ± 1,4	1,0 mm ± 0,3
Silikon	1,3 mm ± 1,0	1,1 mm ± 0,6
Kohäsives Silikon	0,5 mm ± 0,03	1,6 mm ± 0,6
Hydrogel	0,7 mm ± 0,3	2,1 mm ± 0,6

Tabelle 2: Kapseldicke in mm der Tiere ohne Wunddehiszenz nach 3 Monaten (Gruppe I) und nach 6 Monaten (Gruppe II).

### **Immunhistochemie**

Mit Hilfe der Immunhistochemie konnten wir erstmals den AIF-1 positiven Marker in der Prothesenkapsel von Brustimplantaten mit verschiedenen Füllmaterialien nachweisen.

In Abb. 23 ist die Anzahl der AIF-1 positiven Makrophagen als Marker für eine spät inflammatorische Reaktion in Abhängigkeit von den Komplikationen aufgetragen. Wie ersichtlich, ist dieser Parameter in der Prothesenkapsel in Anwesenheit einer Wunddehiszenz ( $p$  bei allen Tieren = 0,003,  $p = 0,015$  in Gruppe I und  $p = 0,04$  in Gruppe II) gegenüber einer alleinigen Pneumonie deutlich erhöht, was nicht weiter verwunderlich ist, da Dehiszenzen eine Entzündungsreaktion mit einer stärkeren Anwesenheit von Entzündungszellen darstellt.

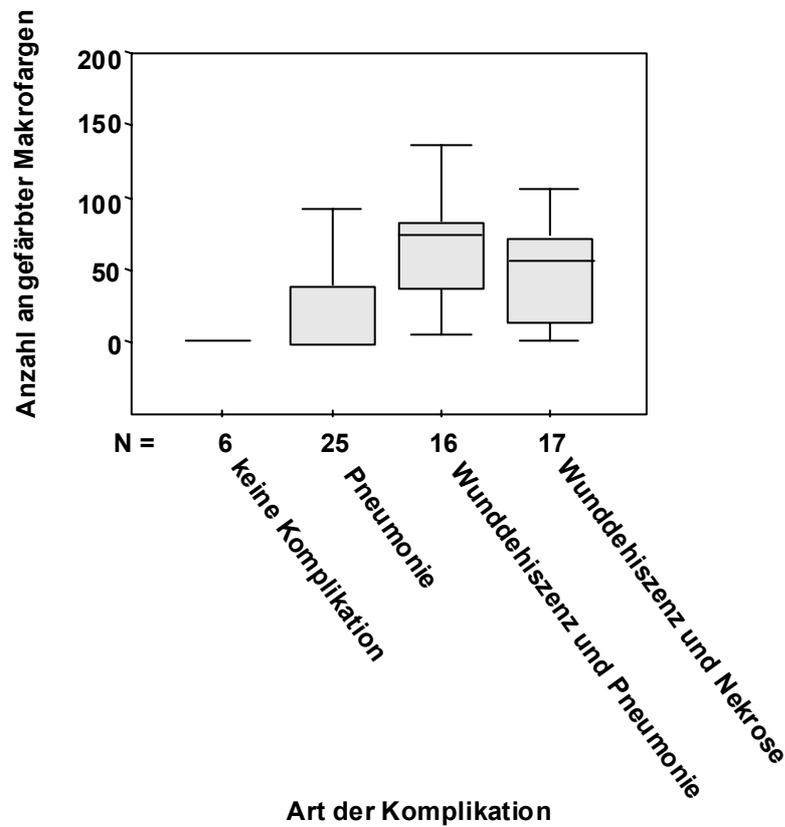


Abb. 23: Häufigkeit der Anzahl der AIF-angefärbten Makrophagen im Gesamttierkollektiv in Abhängigkeit von Komplikationen.

Mit zunehmendem Grad der chronischen Entzündung in der Prothesenkapsel nimmt die Zahl der mit AIF-1 positiven Makrophagen zu (Abb. 24,  $p$  bei allen Tiere =  $< 0,0001$ , bei Gruppe I:  $p = 0,014$  und bei Gruppe II:  $p = 0,002$ ). Dies ist innerhalb des Gesamttierkollektivs auch bei der Fibrose zu beobachten, wobei besonders der starke Anstieg zwischen Grad ++ und Grad +++ auffällt. (Abb. 25). Nach kurzer Implantationszeit war der Fibrosegrad unabhängig von der Anzahl der AIF-1 positiven Makrophagen. Nach 6-monatiger Implantationszeit zeigten Tiere mit ausgeprägter Fibrose (+++) auch eine hohe Anzahl von AIF-positiven Makrophagen ( $p < 0,0001$ , Abb. 26).

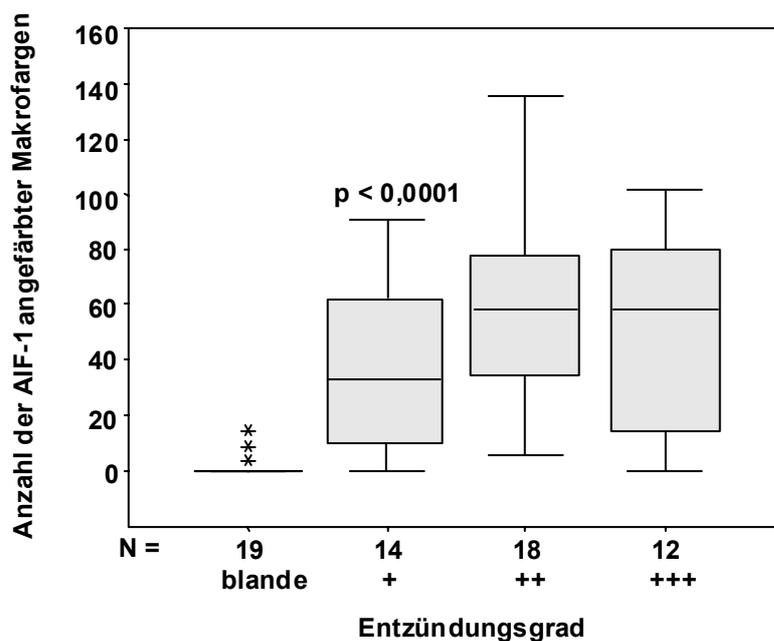


Abb. 24: Anzahl der AIF-1 positiv angefärbten Makrophagen im Gesamttierkollektiv in Abhängigkeit von der Entzündung (+, ++, +++). Man erkennt eine signifikant höhere Anzahl von AIF-1 positiven Makrophagen im Vergleich zu Tieren ohne Entzündung ( $p < 0,0001$ ).  
\* = Ausreißer

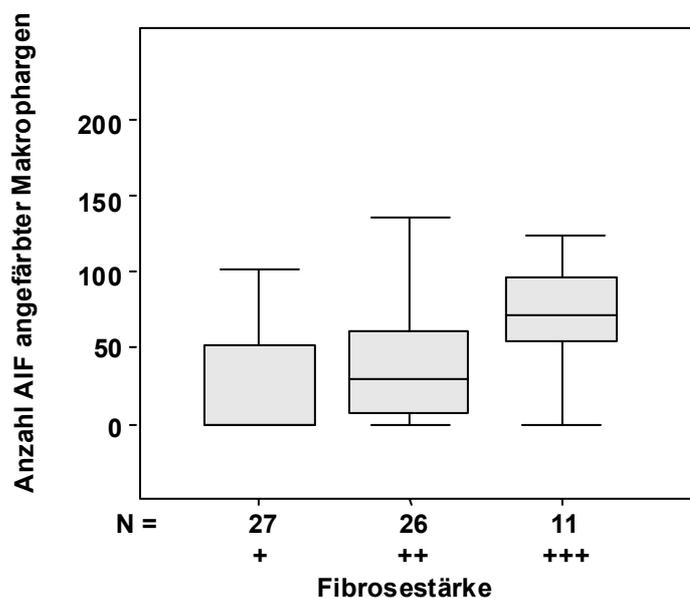


Abb. 25: Anzahl der AIF-1 positiv angefärbten Makrophagen in Abhängigkeit der Fibrosestärke im Gesamttierkollektiv. Es besteht eine signifikant höhere Anzahl von Makrophagen bei starker Fibrose (+++).

Insgesamt lässt sich abschließend sagen, dass mit zunehmender Implantationsdauer ein deutlicher Anstieg der AIF anfärbbaren Makrophagen auftritt.

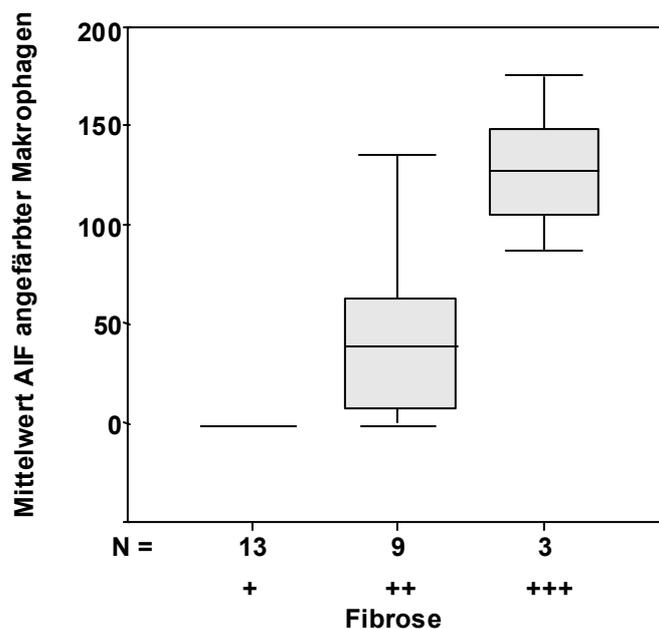


Abb. 26: Häufigkeit der AIF angefarbten Makrophagen abhängig von der Fibrose nach 4- bis 6-monatiger Implantationsdauer.

Zusätzlich ist eine positive Korrelation zwischen Prothesenkapseldicke und AIF-1 ( $p$  insgesamt aller Tiere = 0,0001,  $p$  = 0,03 in Gruppe I,  $p$  = 0,002 in Gruppe II) nachzuweisen (Abb. 27).

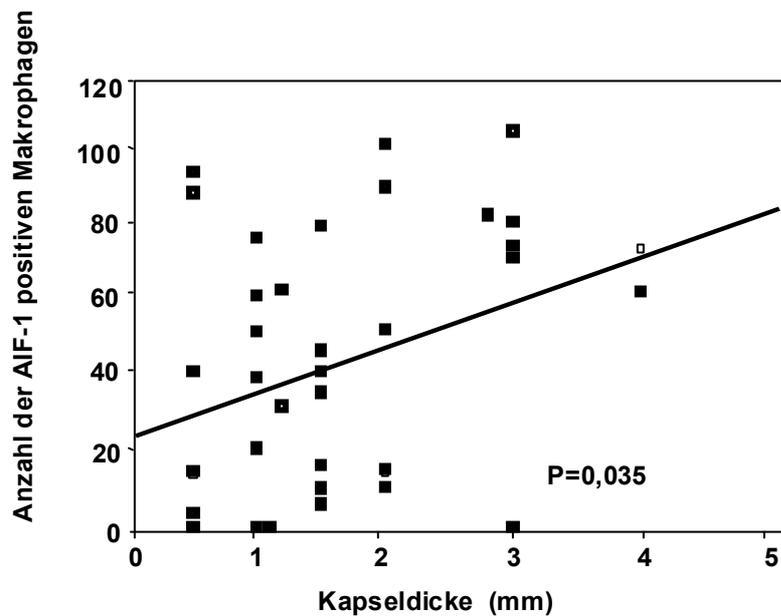


Abb. 27: Abhängigkeit der Prothesenkapseldicke in mm von der Anzahl AIF-1 positiver Makrophagen im Gesamttierkollektiv.

Bei Betrachtung der Tiere nach 3-monatiger Implantationsdauer ohne Wunddehiszenz, zeigen Hydrogelprothesen die stärkste AIF-1 Aktivierung ( $p = 0,007$ ). Bei Kochsalzimplantaten fehlen dagegen AIF-1 angefärbte Makrophagen.

Dieser Trend wird nach 6-monatiger Implantationszeit und bei Ausschluss derer mit Wunddehiszenz noch zusätzlich bestätigt.

Abb. 28 zeigt das Gesamttierkollektiv unter Ausschluss derer mit einer Wunddehiszenz. Hydrogel weist, wie bereits erwähnt signifikant erhöhte AIF-1 angefärbter Makrophagen auf ( $p = 0,007$ ).

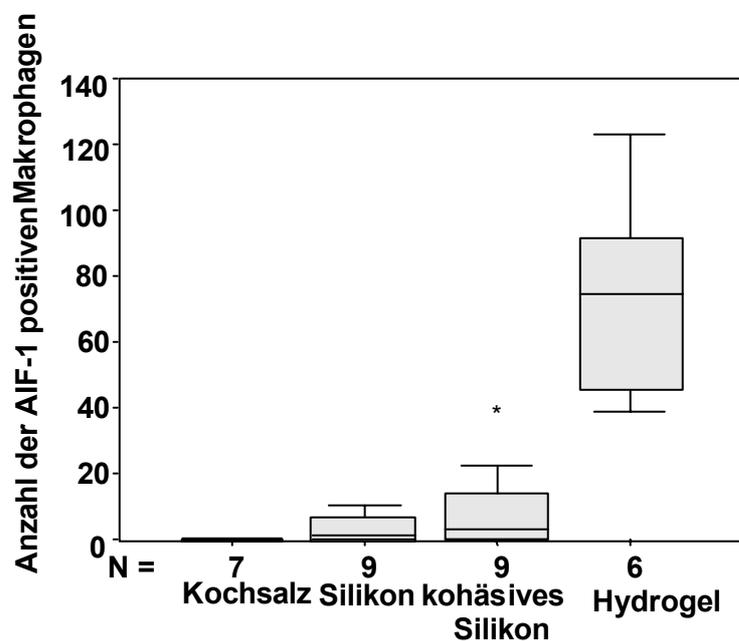


Abb. 28: Häufigkeit AIF-angefärbter Makrophagen aller Tiere abhängig vom Füllmaterial.

\* = Ausreißer

Zusammenfassend zeigen also nach 6-monatiger Implantationszeit nur die Kapseln, die sich um die Hydrogelprothesen befinden, einen Anstieg der AIF-angefärbten Makrophagen, was auf eine speziell gegen dieses Füllmaterial chronisch gerichtete Entzündung hinweisen kann und verdeutlicht, dass Hydrogel als Material selbst eine chronische Entzündung induziert.

### 5.2.3 Axilläre und poplitäre Lymphknotenveränderungen

Bei Analyse der histologischen Ergebnisse der axillären und poplitären Lymphknotenveränderungen zeigten sich besonders im axillären Bereich pathologische Veränderungen (Abb. 29):

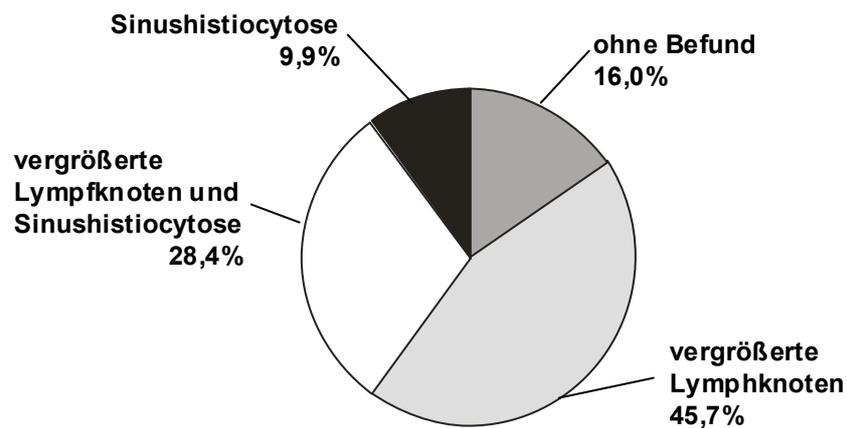


Abb. 29: Verteilung der axillären Lymphknotenveränderungen im Gesamttierkollektiv.

Lymphknotenveränderungen in Form einer Vergrößerung konnten in den überwiegenden Fällen nachgewiesen werden, wobei diese Veränderung vorzugsweise in den axillären Lymphknoten festzustellen war und selten in den poplitären.

In 79,1 % der Fälle waren keine pathologischen poplitären Lymphknotenveränderungen nachzuweisen, hingegen im axillären Bereich nur in 12,5 % der Fälle. Bei den axillären Veränderungen stand besonders die Größenzunahme, auch im Zusammenhang mit einer bestehenden Entzündung und deren Grad der Ausprägung (Abb. 31) und eine Größenzunahme, kombiniert mit einer Sinushistiocytose, im Vordergrund (Abb. 30).

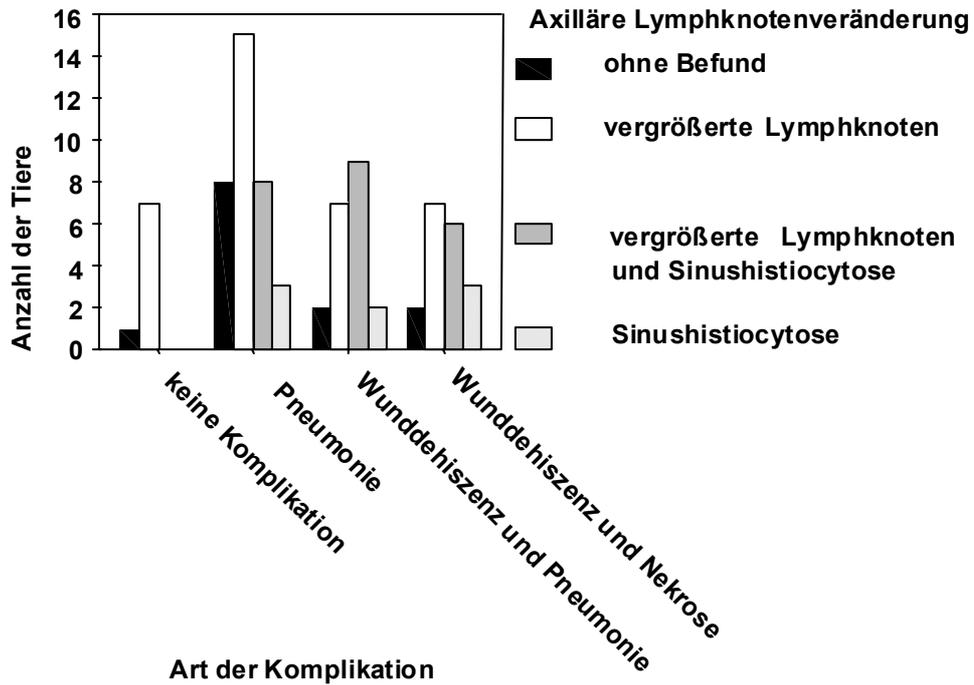


Abb. 30: Axilläre Lymphknotenveränderung abhängig von der Komplikation im Gesamttierkollektiv.

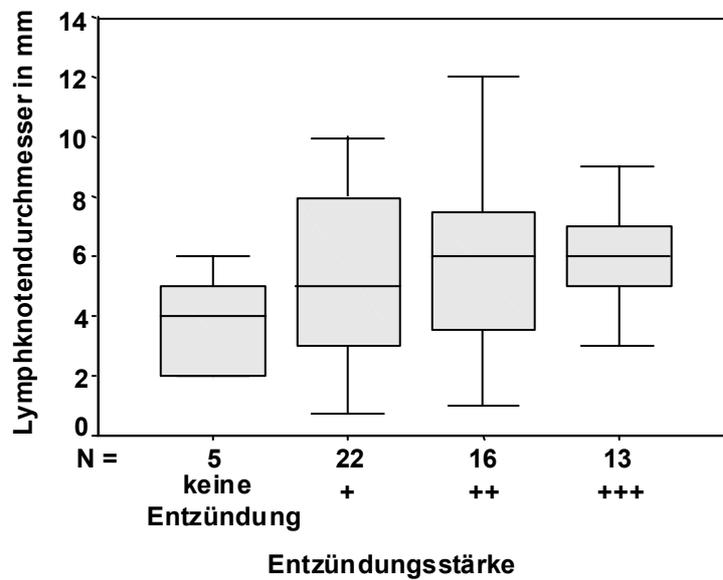


Abb. 31: Lymphknotendurchmesser in Abhängigkeit vom Entzündungsgrad im Gesamttierkollektiv.

32 Tiere der Gruppe I (ca. 68 %) zeigten vergrößerte Lymphknoten mit einer durchschnittlichen Lymphknotengröße von  $5,57 + / - 2,52$  mm (max. 12 mm). Die durchschnittliche Anzahl der pathologisch veränderten Lymphknoten betrug in dieser Gruppe  $4 + / - 1,2$ . In der Gruppe II nach einer Implantationszeit von 6 Monaten, zeigte sich in 86 % der Fälle eine Größenzunahme der Lymphknoten von  $> 3$  mm, wobei die durchschnittliche Größe  $4,5$  mm  $+ / - 2,8$  mm betrug (max. 10 mm). Die Anzahl der pathologisch veränderten Lymphknoten war gegenüber der Gruppe I jedoch vermindert. Sie betrug durchschnittlich  $2,5 + / - 2$ . Ein positiv signifikanter Zusammenhang zwischen Lymphknotengröße und Grad der chronischen Entzündung innerhalb der Prothesenkapsel konnte sowohl in Gruppe I ( $p = 0,014$ ) als auch in Gruppe II ( $p = 0,05$ ) festgestellt werden. Es zeigten sich keine Korrelation zwischen Art der Entzündungsreaktion und Anzahl der betroffenen Lymphknoten, sowie auch kein auffälliger Zusammenhang zwischen dem Auftretungsgrad einer chronischen Entzündung und der Lymphknotenzunahmestärke oder aber der Anzahl. Des Weiteren konnte keine Korrelation zwischen den unterschiedlichen Füllmaterialien und einer Lymphknotenzunahme gefunden werden. Histologisch zeigten die vergrößerten Lymphknoten keinen sicheren Hinweis auf Füllmaterialientransport.

#### **5.2.4 Milzveränderungen**

Der histologische Nachweis einer Siderose in der Milz zeigte sich immer, unabhängig der Anwesenheit eines Implantates, in der Gruppe I und der Gruppe II oder aber auch in der Kontrollgruppe. Somit ist die Siderose als ein pathologisches Korrelat nicht auf die verwendeten Materialien oder aber Implantationsdauer zurückzuführen, sondern als ein Normalbefund, der bei Ratten nach einem gewissen Lebensalter als Normalbefund zu werten ist. Interessanterweise konnte jedoch ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten der akut/eitrigen Entzündung und einer vorhandenen Wunddehiszenz und dem Grad der Ausprägung der Siderose ( $p = 0,027$ ) gefunden werden.

### **5.2.5 Lungenveränderungen**

Pathologische Lungenveränderungen konnten in Form von einer minimal, subakuten interstitiellen Pneumonie (bei 42 Tieren), einer akuten Bronchitis (bei 17 Tieren), einer akut/eitrigen Bronchitis (15 Tiere) und einer akuten Bronchopneumonie histologisch festgestellt werden. Lediglich 16 Tiere des Gesamtkollektivs zeigten keine Lungenveränderungen außer einer geringen peribronchialen, lymphatischen Hyperplasie. Atemwegsinfektionen dieser Art werden oft bei erwachsenen bzw. ausgewachsenen Ratten festgestellt und gelten deshalb nicht als pathologisches Ergebnis in unserer Studie. Außerdem stellt die Pneumonie keine Störgröße in unserer Studie dar und hat keinen Einfluss auf Art und Ausprägung der Komplikation der Implantation (ANOVA,  $F=1,0$ ,  $p = 0,31$ )

Für die pathologischen Veränderungen in der Milz in Form der Siderose und der Lunge in Form verschiedener Pneumonien lässt sich zusammenfassend somit festhalten, dass diese, weil sie auch innerhalb der Kontrollgruppen nachzuweisen waren, keinen Zusammenhang mit unserer Frage im Rahmen der Studie stehen.

### **5.2.6 Leberveränderungen und Granulombildung**

#### **5.2.6.1 Histologische Charakterisierungen**

Als pathologische Leberveränderungen fanden sich Granulombildung, Granulombildung und lymphatische Portalfeldinfiltration und unauffällige Befunde (Abb. 32 HE, Vergrößerung 380 x).

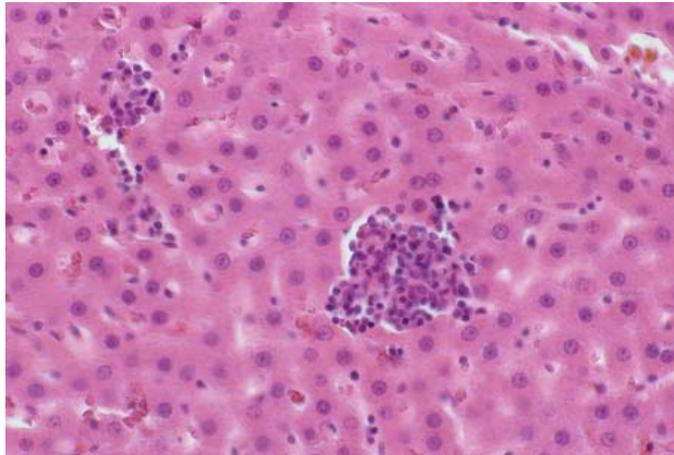


Abb. 32: Lebergranulom HE, (Vergrößerung 380 x).

Dabei konnte wie Abb. 33 zeigt ein signifikanter Zusammenhang zwischen Anzahl der Granulome und Art der Komplikation gefunden werden.

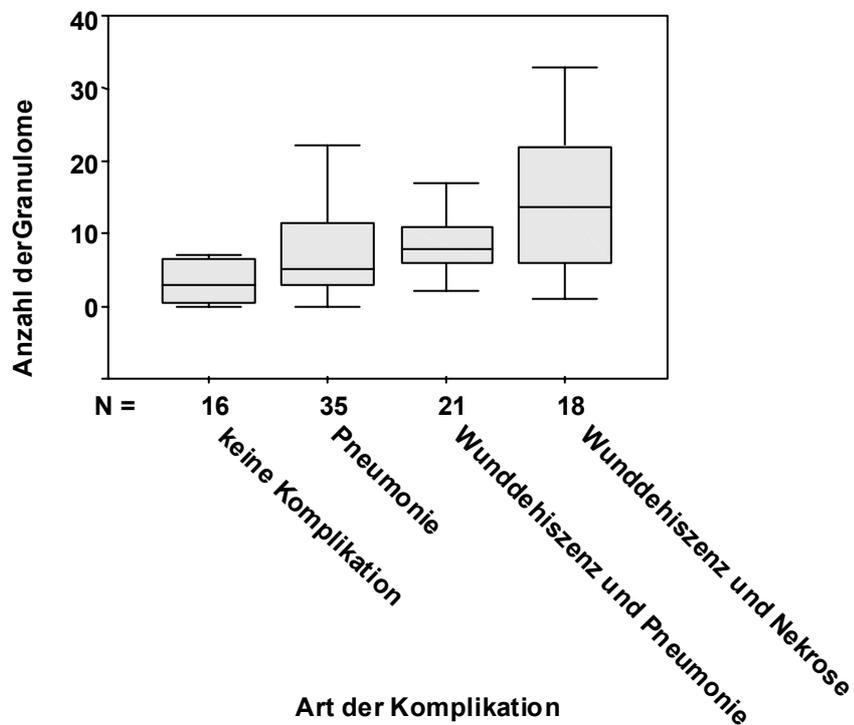


Abb. 33: Anzahl der Granulome in Abhängigkeit von der Komplikationsart im Gesamttierkollektiv.

Es ergab sich somit eine Korrelation zwischen der Anzahl der Granulome in der Leber und einem Wunddefekt ( $p = 0,001$ : Gruppe I,  $p = 0,002$ : alle Tiere). Tiere mit einer Wunddehiszenz weisen dabei die größte Anzahl der Granulome auf.

Während man, wie bereits erwähnt, in der 3-Monatsgruppe das vermehrte Auftreten der Wunddehiszenzen berücksichtigen muss fällt diese bei der 6-Monatsgruppe weitgehend weg. Ein Vergleich der unterschiedlichen Füllmaterialien mit der Bildung von Granulomen zeigt keine Korrelation, weder nach einer Implantationszeit von 3 Monaten noch nach 6 Monaten.

Es bestand jedoch eine positive Korrelation zwischen AIF-1 positiven Makrophagen in den Lebergranulomen und einem Vorhandensein von Wunddefekten ( $p = 0,01$ : Gruppe II,  $p = 0,002$ : gesamtes Tierkollektiv), sowie mit dem Grad der chronischen Entzündung ( $p = 0,013$ : Gruppe II,  $p = 0,003$ : gesamtes Tierkollektiv).

Da nur 10 Tiere in der Gruppe I keine Komplikationen zeigten (2 mit Kochsalz, 3 mit Silikon, 3 mit kohäsivem Silikon und 2 mit Hydrogel), war eine vergleichende statistische Evaluation zwischen den verschiedenen Implantatfüllungen nach Kurzzeitimplantation (3 Monate) nicht möglich.

Es zeigte sich ein deutlich stärkeres Auftreten von Granulomen und lymphatischer Portalfeldinfiltration bei den Ratten mit Prothesen im Gegensatz zu denen, die kein Implantat hatten.

Innerhalb der 3-Monatsgruppe dominierte bei der Hydrogelgruppe das deutliche Auftreten der Granulome und lymphatischen Portalfeldinfiltration, während die Leberveränderungen bei den anderen Füllmaterialien ein ausgeglichenes Bild zeigen, was wohl aufgrund der Wunddehiszenz begründet zu sein scheint.

Nach 4-6 Monaten zeigt sich ebenfalls, bei allen obduzierten Ratten das Bild von Granulomen und lymphatischer Portalfeldinfiltration. Ein Unterschied zeigt sich jedoch in der Anzahl der Granulome in Abhängigkeit des verwendeten Füllmaterials. Wie in Abb. 34 erkennbar, weist Kochsalz die geringste und Hydrogel und Silikon die stärkste Granulombildung auf. Zusätzlich konnte bei Hydrogel eine leichte Zunahme in der Anzahl der Granulome nach 4 - 6

Monaten festgestellt werden, was z. B. bei Kochsalz nicht deutlich wird. Da in der 4- bis 6-Monatsgruppe das Auftreten von Wunddehiszenzen geringer war, lässt sich die Stärke der Granulombildung vor allem auf das verwendete Füllmaterial zurückführen, zumal sich bei der Kontrollgruppe kaum pathologische Veränderungen zeigten. Es zeigte sich bei Ausschluss der Tiere mit Wunddehiszenz keine Signifikanz bezogen auf die Granulomentstehung. Nur vereinzelt konnte eine leichte lymphatische Portalfeldhyperplasie bzw. Granulombildung detektiert werden.

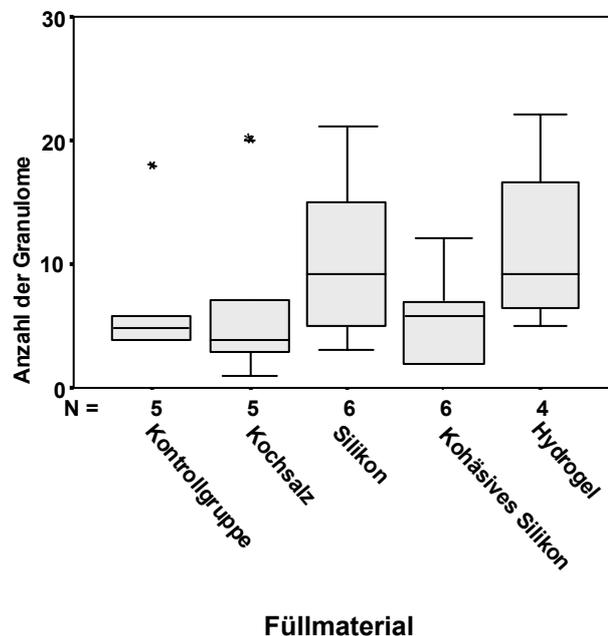


Abb. 34: Anzahl der Granulome in Abhängigkeit vom Füllmaterial nach einer 4- bis 6-monatiger Implantationszeit in Tieren ohne Wunddehiszenzen. \* = Ausreißer.

Eine Korrelation zwischen Anzahl der Granulome und der An- bzw. Abwesenheit einer Pneumonie bzw. das Vorhandensein einer Wunddehiszenz konnte nicht festgestellt werden. Statistisch zeigte sich keine Signifikanz bei Ausschluss der Tiere mit Wunddehiszenz.

### 5.2.6.2 Ergebnisse der positiv angefärbten Makrophagen in den Lebergranulomen

Mit Hilfe des oben dargestellten immunhistochemischen Nachweisverfahrens wurde der Anteil der AIF-1 positiven Makrophagen in den Granulomen der Leber und im übrigen Lebergewebe sichtbar gemacht.

Histologisch lässt sich erkennen, dass die positiv angefärbten Makrophagen, die für eine chronische Entzündungsreaktion sprechen, die höchste Aktivierung bei den Hydrogelimplantaten, gefolgt von den Kochsalzfüllungen, zeigen.

Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

Ein Unterschied in der Anzahl von AIF-1 positivem Makrophagen/Granulom in Abhängigkeit von der Implantationsdauer war bei allen Füllmaterialien, außer bei Hydrogel zu sehen. Bei Hydrogel zeigten sich ein relativ konstanter Anteil und ein geringerer Schwankungsbereich nach oben, während eine prozentuale Abnahme von AIF-1 in Granulomen in der Kochsalz- und Silikongruppe auffällt. Nach 6 Monaten lassen sich innerhalb der Kontrollgruppe kaum AIF-positive Zellen in Granulomen nachweisen (Abb. 35). Im Vergleich zu den anderen

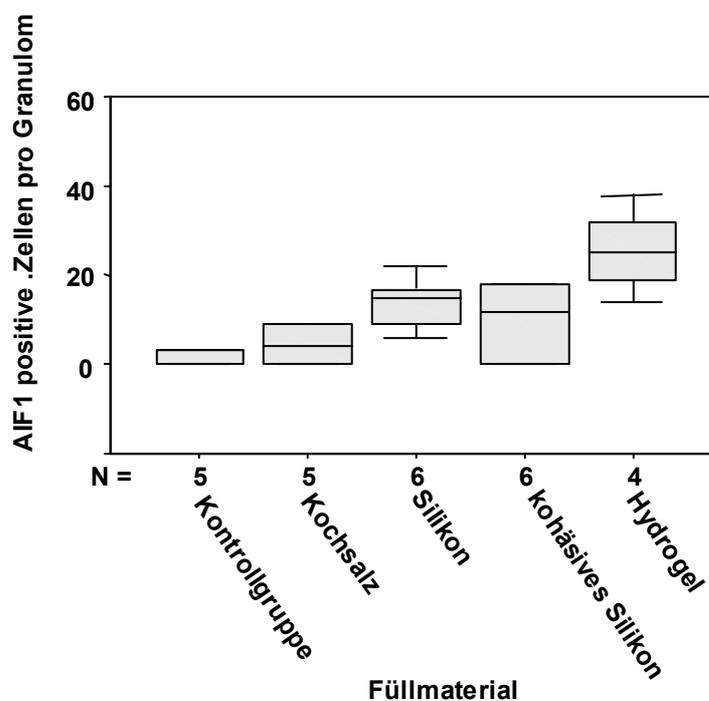


Abb. 35: AIF-1 positiver Zellen pro Granulom nach 4- bis 6-monatiger Implantationsdauer ohne Wunddehiszenz.

Materialien war besonders bei kohäsivem Silikon und Hydrogel die starke Zunahme der AIF-positiven Zellen nach 0 - 6 Monaten Implantationsdauer auffallend.

Eine Korrelation zwischen der An- bzw. Abwesenheit einer Wunddehiszenz und dem Nachweis einer Aktivität von AIF-1 lässt sich nicht finden.

### **5.2.7 Gewichtsveränderungen im Zusammenhang mit Brustimplantaten**

Die Ratten wurden, wie bereits erwähnt, präoperativ täglich und direkt postoperativ gewogen, anschließend jeweils wöchentlich. Außer einer leichten Gewichtsabnahme postoperativ, die wahrscheinlich durch den Stress verursacht war, konnten keine nennenswerten Gewichtsschwankungen, die mit den verwendeten Füllmaterialien in Zusammenhang gebracht werden könnten, beobachtet werden. Der bei einigen Ratten aufgetretene Gewichtsverlust stand im Zusammenhang mit der bestehenden Pneumonie.

### **5.2.8 Ergebnisdarstellung der organisch-pathologischen Veränderungen bei Tieren ohne Wunddehiszenz**

Zusammenfassend ergaben die histologischen Ergebnisse eine Korrelation zwischen Wunddehiszenzen und Veränderung im Bereich der Prothesenkapsel. Außerdem wurde der Beweis erbracht, dass die Art des verwendeten Füllmaterials bei den pathologischen Ergebnissen keine unerhebliche Rolle spielt und in Abhängigkeit des verwendeten Materials unterschiedliche Veränderungen anzutreffen sind.

Wie oben bei den Ergebnissen bereits erwähnt, konnten nach 6 Monaten Implantationsdauer die bereits nach 3 Monaten festgestellten Veränderungen im Bereich der Prothesenkapsel untermauert werden. Auch weiterhin überwiegen die chronische Entzündung und die Fibrosebildung. Insbesondere wird deutlich, dass Prothesen, die mit Hydrogel gefüllt waren, bei allen untersuchten Tieren eine chronische, makrophagenreiche Entzündung, unabhängig der Implantationszeit, hervorriefen sowie eine stärkere

Kapselbildung und -dicke begünstigen, die jedoch im Zusammenhang mit der Implantationszeit einen deutlichen Anstieg nach 6 Monaten zeigt. Dieser signifikante Unterschied zeigte sich beim Vergleich der Gruppen I und II in Abhängigkeit von den Füllmaterialien nicht nur bei Hydrogel, sondern auch bei kohäsivem Silikon, während sich erstaunlicherweise beim Vergleich von Silikon und Kochsalz zwischen den Gruppen I und II kein Unterschied festzustellen war.

Die bereits erwähnten Wunddefekte traten meist nach Implantation von Hydrogel und Kochsalzprothesen auf.

## VI. Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die tierexperimentellen Daten von 80 Ratten, von denen 69 subcutan im Rücken eine Prothese mit texturierter Oberfläche unterschiedlichen Füllmaterials implantiert bekamen, histologisch und immunhistochemisch analysiert. Das Projekt sollte den Einfluss verschiedener Füllmaterialien, die kurzzeitigen Effekte und Reaktionen des Körpers und Organe auf die verschiedenen Füllmaterialien sowie Unterschiede zwischen kurzer und mittlerer Implantationsdauer evaluieren. Im Besonderen waren wir daran interessiert, die entzündlichen Reaktionen zu charakterisieren. Die Studie umfasste verschiedene Prothesenfüllungen (Kochsalz, Silikon, kohäsives Silikon und Hydrogelimplantate der Firma NovaGold TM (PVP Hydrogel) in Europa seit Dezember 2000 vom Markt genommen, s. oben) unterschiedlicher Hersteller. Die Prothesen besaßen eine Größe von 1,5 cm x 1,5 cm. Da bei einigen Ratten eine postoperative Wunddehiszenz auftrat, wurden die Ergebnisse unter Berücksichtigung und unter Ausschluss dieser, bewertet. Dadurch wollten wir sichergehen, dass die pathologisch auftretenden Veränderungen in der Anwesenheit des Füllmaterials begründet sind und nicht durch Anwesenheit einer Wunddehiszenz.

In dem postoperativem Verlauf waren Wunddefekte eine häufige Komplikation. Die morphologische Korrelation des Wunddefektes zeigte sich in Form einer eitrig oder aber chronischen Entzündung als Zeichen der Wundinfektion. Eine noch auffälligere Korrelation dieser lokalen Komplikation und Veränderung der Prothesenkapsel ergab sich jedoch vor allem mit dem Grad der Fibrose, dem Grad der chronischen Entzündung und der Prothesenkapseldicke. Zusammenfassend wurde somit deutlich, dass alle Faktoren, die eine Entzündung in der Prothesenkapsel hervorrufen können, zu einem Anstieg der Prothesenkapseldicke und der Fibrose führen.

## 6.1 Histologische Ergebnisse

### 6.1.1 Charakterisierung der Prothesenkapsel und Prothesenkapseldicke

Die makroskopischen und mikroskopischen Prothesenveränderungen wiesen in Abhängigkeit der Komplikationsart typische pathologische Muster auf. Der Vergleich der Gruppe I von Gruppe II ergab, dass die Wunddehiszenzen der häufigste Grund der eitrigen Prothesenveränderungen sind. Da Wunddehiszenzen besonders häufig bei Kochsalz und Hydrogel auftraten, fanden wir auch hier am häufigsten eitrige Prothesen. Außerdem konnten wir nachweisen, dass eine Korrelation zwischen Wunddehiszenz und chronisch eitriger Entzündung besteht. Auch im Rahmen einer Fibrosebildung gab es einen erkennbaren Zusammenhang (Abb. 16). Somit lässt sich verdeutlichen, dass alle Faktoren, die eine Entzündung in der Prothesenkapsel begünstigen, zu einem Anstieg der Kapseldicke und Fibrose führen können (Wundinfektion, Gelbluten, Wunddefekte). Welcher dieser Faktoren dafür am relevantesten ist, ist unbekannt. Bisherige Studien und Ergebnisse betonen, dass keine direkte Korrelation zwischen Kapselkontraktur und Prothesenkapseldicke besteht [96, 97]. Auch wir konnten bei unseren Ergebnissen eine positive Korrelation zwischen dem Grad der Fibrose und der Kapseldicke feststellen (Abb. 21, Abb. 22).

Auffallend war jedoch das abweichende Verhalten der Kochsalzimplantate im Vergleich zu den übrigen Implantaten. Die Kochsalzprothesen nach 3-monatiger Implantationsdauer fielen durch eine besonders starke Fibrosebildung im Vergleich zu den anderen Füllmaterialien auf. Bei kohäsivem Silikon und Hydrogel wurde das Bild durch die chronische makrophagenreiche Entzündung dominiert. Dieser Befund ändert sich nach 4- bis 6-monatiger Implantationsdauer. Nun dominierte beim kohäsiven Silikon eine Fibrose, wenn auch mit einer wesentlich geringeren Ausprägungsstärke (Abb. 18 und 19), während bei Hydrogel weiterhin ein unverändertes Bild der chronischen Entzündung persistierte.

Chronische Entzündungsreaktionen in der Kapsel wurden bereits in anderen tierexperimentellen Studien mit Modellimplantaten beschrieben und gefunden [43]. Bisher veröffentlichte Literaturhinweise beschreiben eine geringere Bildung der Fibrose bei prophylaktischer Injektion von D-Penicillamin. Auch bei Menschen wurde die Häufigkeit einer Kapselkontraktur bereits mit einer bestehenden entzündlichen Reaktion in Verbindung gebracht [98-100]. Es konnte im peripherem Blut der Patienten bei vorhandener Kapselkontraktur eine erhöhte Aktivität von CD 57 + Zellen und Zytokinen nachgewiesen werden [101]. Zusätzlich wurde in diesem Zusammenhang eine Korrelation zwischen Fibrose, Kollagen-Produktion und der Häufigkeit von Kapselkontrakturen beschrieben [102, 103].

Unsere Studie konnte jedoch darüber hinaus zeigen, dass bei allen Tieren, auch bei denjenigen, die keine lokale Wundinfektion oder chronische Entzündungsreaktion hatten, eine verstärkte Anzahl von AIF-1 positiven Makrophagen in der Kapsel nach 3-monatiger Implantationszeit auftrat, ausgenommen Ratten mit Kochsalzimplantaten. Nach 6-monatiger Implantationszeit zeigten die meisten Kapseln, die sich um Kochsalz- und Silikonprothesen befanden keine Prothesenveränderungen bzw. eine blande Fibrose (Abb. 18), während kohäsive Silikonimplantate einen höheren Fibroseggrad hatten. Dieser Sachverhalt deutet darauf hin, dass die anfänglich bestehende chronische Entzündung bei diesen Implantaten wahrscheinlich in einem engen Zusammenhang mit den üblichen Wundheilungsprozessen gebracht werden kann.

Eine besonders starke chronische Entzündung, sowohl nach 3-monatiger als auch nach 6-monatiger Implantationszeit (Abb. 18, Abb. 19) mit einer hohen Aktivität von AIF-1 positiven Makrophagen, konnten wir bei den Tieren mit Hydrogelimplantat feststellen (Abb. 28). Auch zeigte sich eine deutliche Zunahme der Kapseldicke um die Hydrogelimplantate nach 6-monatiger Implantationszeit (Tabelle 2). Diese chronische Entzündungsreaktion korrelierte auch immunhistochemisch mit dem chronischen Entzündungsmarker AIF-1, der als Marker für eine chronische, Fremdkörperreaktion dient. Eine starke Aktivität

war sowohl nach einer Implantationsdauer von 0-3 Monaten als auch nach 6 Monaten nur bei Hydrogel (Abb. 28) zu sehen.

Nicht nur in tierexperimentellen Modellen, sondern auch bei Menschen spielen chronische Entzündungsreaktionen und Fremdkörperreaktionen als Komplikation in Form von Prothesenkapselbildung und der Entstehung einer Kontraktur eine Rolle [68, 99, 100]. Weitere Studien mit einer höheren Fallzahl von Tieren sind für definitive Aussagen nötig. Dennoch, trotz geringerer Fallzahl, stützen unsere Ergebnisse Studien über Hydrogelprothesenkapseln von Patientinnen, bei denen eine stark erhöhte Kontraktur der Implantate gefunden wurde. Die erhöhte chronische Fremdkörperreaktion bei Menschen wurde durch das „Bluten“ aus der Prothese durch die Implantathülle hindurch erklärt.

Kochsalzimplantate, die überwiegend als Expander in der plastischen Mamma-Chirurgie Verwendung finden, haben von der Grundstruktur ihrer Außenhülle und Porengröße eine, schon im Vergleich zu den übrigen Hüllen der verwendeten Implantate, unterschiedliche makroskopisch fühlbar härtere Zusammensetzung. Diese Eigenschaft könnte für die stärkere Fibrosebildung dieser Prothesen in Betracht kommen. Bleibt man bei der Theorie, dass ein möglicher Zusammenhang zwischen der Beschaffenheit der äußeren Hülle der Implantate und den Reaktionen der Prothesen besteht, so fühlt und sieht man schon bei makroskopischer Betrachtung der Hydrogelimplantate eine im Vergleich zu Kochsalz recht dünne instabile Außenhülle. Der mikroskopische Aufbau bestätigt dieses. Die Silikonelastomeraußenhülle der Hydrogele sind zwischen 0,7-1,1 mm dick und besitzen eine Porengröße zwischen 50-900 µm. Bei einer dünnen Hülle, so kann man spekulativ sagen, ist Austritt von Material leichter möglich und wahrscheinlicher als bei einer dicken Hülle. Aufgrund der unterschiedlichen Hüllenstruktur lässt sich ein Zusammenhang zwischen dem bereits oben erwähnten Prozess zwischen der Ausprägung der Prothesenkapseldicke innerhalb der einzelnen Implantate und unterschiedlichen Reaktionen erklären. Es ist unbestritten, dass das Volumen der Prothesen aufgrund von Osmose ansteigen kann und es dadurch zu einer Veränderung der Porengröße, in Form einer Größenzunahme in der Silikonhülle kommt, was

ein Austreten des Materials begünstigt [104]. Hydrogel als Material selbst scheint zu einer Stimulation einer chronischen Entzündung zu führen.

Nach Ausschluss einer Wunddehiszenz zeigte sich die stärkste Kapselbildung bei kohäsivem Silikon und Hydrogel. Wie oben bereits erwähnt zeigte Hydrogel eine chronische Entzündung im Körper, so dass auch in diesem Bereich ein Zusammenhang mit dem Material und der stärkeren Kapseldicke möglich erscheint. Ähnliches könnte auch für kohäsives Silikon zutreffen.

### **6.1.2 Beurteilung der Granulomentstehung und Häufigkeit in der Leber in Abhängigkeit vom verwendeten Füllmaterial**

Auch hier ergab sich, dass Entzündungen und Wunddehiszenzen charakteristische pathologische Veränderungen hervorrufen. Bei der Charakterisierung der Lebergranulome wird dieses besonders deutlich (Abb. 33).

Granulome sind nicht typischerweise mit Wunddehiszenzen korreliert. Granulome können nach Entzündungen auftreten, da sie auch ohne Wunddehiszenz, wie z. B. in der Kontrollgruppe oder aber ohne das Auftreten einer Komplikation nachzuweisen waren. Trotz des Auftretens von Granulomen in der Leber der Kontrollgruppe lässt sich im Vergleich zu den Implantatgruppen eine deutlich höhere Anzahl von Granulomen finden, so dass erst einmal davon ausgegangen werden kann, dass die Anwesenheit eines Implantates, zunächst einmal unabhängig welchen Materials, eine starke Granulombildung bedingt. In Abhängigkeit der Implantationsdauer lassen sich zusätzlich unterschiedliche Veränderungen zwischen Kontrollgruppe und Implantatgruppen feststellen, so dass auch der zeitliche Aspekt eine Rolle spielt. Eine deutliche Zunahme der Granulome konnte gerade bei Hydrogel nach 6 Monaten Implantationszeit festgestellt werden (Abb. 34). In diesem Zusammenhang konnten wir auch eine Korrelation mit dem chronischen Entzündungsmarker AIF-1 feststellen, der bei Hydrogel gerade nach einer Implantationsdauer von 6 Monaten eine deutlich stärkere Erhöhung aufwies (Abb. 35). Da es bei den Makrophagen in den Granulomen möglich ist, dass diese Hydrogelpartikel enthalten können, muss

dieses bedeuten, dass die Partikel erstens durch eine Diffusion bzw. Deflation oder aber andere nicht ergründbare Ursachen ausgetreten sind und dann zweitens vom Ort des Implantates zur Leber gelangt sein müssen, um dort diese Art der Reaktion zu verursachen. Dieses sind mögliche Spekulationen und mögliche Erwägungen, die mit Sicherheit einer genaueren Abklärung erfordern.

Eine Korrelation zwischen Implantationszeit bestehender Entzündung bzw. Grad der Entzündung und eine möglicherweise dadurch bedingte Zunahme von Granulomen scheint nicht zu bestehen.

Das schnittfeste Silikon, das im Falle einer Ruptur innerhalb der Hülle lokalisiert bleiben bzw. weder diffundieren oder aber eine Deflation erfahren soll, wird aufgrund der beschriebenen Ergebnisse und den erbrachten Nachweisen in Frage gestellt.

Abschließend lässt sich zu den gesamten Befunden innerhalb der Leber sagen, dass die Materialien, wie z. B. Silikon oder aber Kochsalz, zwar zu chronischen Entzündungsreaktionen führen, jedoch keine Zunahme in Abhängigkeit von der Implantationszeit zeigen, während die neuen verwendeten Materialien, die eigentlich eine bessere Verträglichkeit und geringere Einflussnahme auf den Körper propagieren, deutlich stärkere Reaktionen zur Folge haben. Aus diesem Grunde ist es bestimmt erforderlich herauszufinden, inwieweit diese Veränderungen nach noch längerer Implantationsdauer und eventuellen Prothesenveränderungen noch vorhanden sind. Berücksichtigt werden muss bei diesen Ergebnissen der Leber auf jeden Fall das kleine Tierkollektiv.

### **6.1.3 Pathologie der Milz**

Da der histologische Befund der Siderose in der Milz bei allen Tieren anzutreffen war, auch innerhalb der Kontrollgruppe, unabhängig der An- bzw. Abwesenheit einer Wunddehiszenz bzw. unabhängig davon, welche Art des Füllmaterials Verwendung fand, wird auch in diesem Fall nicht näher darauf eingegangen.

Interessanterweise sei noch zu erwähnen, dass sich trendmäßig eine Zunahme der Siderosestärke in Abhängigkeit der verschiedenen Komplikationen zeigte. Dieser Trend konnte jedoch innerhalb der verschiedenen Füllmaterialien nicht festgestellt werden.

Es sei zu erwähnen, dass die Siderose als Normalbefund bei Ratten, die älter sind und in Tierställen gehalten werden, als nicht pathologisch zu werten ist, wie Literaturangaben zeigen [105].

#### **6.1.4 Pathologie der Lymphknoten**

Die Ergebnisse der Lymphknoten wie unter Abb. 29 zeigten zu 76 % pathologische Veränderungen. Diese fanden primär in den meisten Fällen Ausdruck in Form von einer Vergrößerung der Lymphknoten und sekundär in einer Vergrößerung kombiniert mit einer Sinushistiocytose. Bemerkenswert in diesem Zusammenhang ist der Tatbestand, dass pathologische Veränderungen nur im axillären, nicht aber im poplitären Bereich anzutreffen sind. Eine mögliche Erklärung kann darin begründet sein, dass sich die axillären Lymphknoten näher im Abflussgebiet des Implantatortes befinden. Dieses trifft auch für Frauen nach Implantatoperation bzw. allgemein nach Mammaoperation zu, so dass sich auch hier die verschiedenen Veränderungen zuerst im Bereich der axillären Lymphknoten manifestieren. Erste Reaktionen zeigen sich auch bei Frauen nach Mammaoperationen im Bereich der axillären Lymphknoten, die aufgrund des Implantates oder aber der Manipulation am Operationsort bedingt sein können. Sie zeigen sich z. B. in Form von Lymphstauungen, Ödemen oder aber Rötung in diesem Gebiet.

Da überwiegend, unabhängig von der Art der Komplikation oder des Füllmaterials, das Bild durch eine Lymphknotenvergrößerung bestimmt wurde, richteten wir vornehmlich unser Augenmerk auf Unterschiede der Lymphknotengröße abhängig der Füllmaterialien. Lymphknoten im Körper dienen der Elimination von Fremdkörpern und Reaktion auf Antigene und stellen eine wichtige Funktion im Rahmen von Entzündungsprozessen dar.

Zusammenfassend lässt sich somit sagen, dass die Lymphknotengrößenzunahme im Rahmen von Entzündungsreaktionen erwartet werden kann. Dieser natürliche Vorgang findet bei vielen Erkrankungen oder nach einem operativen Eingriff statt und dient dem Körper als Abwehrreaktion. Die von uns nachgewiesenen Lymphknotenvergrößerungen stehen jedoch nicht in einem speziellen Zusammenhang mit den Prothesen, deren Füllmaterial oder der Implantationsdauer. Es scheint sich somit auch in diesem Fall um eine vom Körper allgemein induzierte Abwehrreaktion auf Fremdmaterial zu handeln. Ähnlich verhält es sich mit den pathologischen Veränderungen der Lunge, wie z. B. die Pneumonie, die nicht in Zusammenhang mit den Implantaten gebracht werden kann, sondern als typisch im Alter auftretende Atemwegserkrankung älterer Ratten zu bewerten ist.

## **6.2 Immunhistochemische Ergebnisse in Abhängigkeit der Expression des chronischen Entzündungsmarkers AIF-1**

Mit Hilfe der Expression des Faktors AIF-1 auf aktivierten Makrophagen wurde die Aktivität und Stärke der chronischen Entzündung innerhalb der Prothesenkapsel und der Leber charakterisiert. Der oben bereits erwähnte Faktor AIF-1 ist ein von und auf Makrophagen bei chronischen Entzündungen, vermehrt exprimiertes Protein.

AIF-1 tritt bei inflammatorischen Autoimmunläsionen und chronischen Transplantatabstoßungsreaktion vermehrt auf. Dass es sich bei AIF-1 um einen Entzündungsmarker handelt, wird anhand von Abb. 23 ersichtlich, da dieser nur im Falle einer Komplikation nachzuweisen ist. Da, wie bereits schon erwähnt, eine Korrelation zwischen Wunddehiszenz und Entzündung besteht, ist es nicht verwunderlich, dass sich auch hier eine stärkere Anzahl von AIF-1 positiven Makrophagen bei der Wunddehiszenz befindet (Abb. 23).

Unsere Ergebnisse illustrieren, dass AIF-1 positive Makrophagen auch in der Kapsel im Rattenmodell nachweisbar sind und dieser als Marker für eine frühe chronische Entzündung dienen kann. In der Prothesenkapsel wurde eine auffällig hohe Anzahl von AIF-1 positiven exprimierten Zellen bei Tieren mit

Wunddehiszenz gefunden (Gruppe I:  $p = 0,015$ , Gruppe II:  $p = 0,006$ , gesamtes Tierkollektiv:  $p = 0,003$ ). Auch bei Entzündungsreaktionen konnten wir diese verstärkte Aktivität feststellen (Gruppe I:  $p = 0,014$  Gruppe II:  $p < 0,0001$ , Gesamttierkollektiv:  $p < 0,0001$ , Abb. 24).

Es ergab sich eine Korrelation zwischen der Höhe des exprimierten Markers und den histologischen Ergebnissen sowie auch mit der Kapseldicke (Gruppe I:  $p = 0,03$ , Gruppe II:  $p = 0,002$ , Gesamttierkollektiv:  $p < 0,0001$ , Abb. 27). Die Signifikanz dieses Ergebnisses war jedoch bei Ausschluss der Tiere mit einer Wunddehiszenz geringer. Zudem ergab sich auch eine Zunahme von AIF-1 in Abhängigkeit des Entzündungs- und des Fibrosegrades (Abb. 24 und Abb. 25). Da AIF-1 bei Hydrogel und kohäsivem Silikon vermehrt auftritt, würde dieses bedeuten, dass Hydrogel- und kohäsive Silikonimplantate im Vergleich zu Kochsalz oder Silikon im Körper eine stärkere inflammatorische und chronische Entzündungsreaktion hervorrufen. Der Grad der chronischen Entzündung bei Hydrogel nimmt nach 4-6 Monaten sogar noch zu, während diese bei den anderen Implantaten abnimmt, so dass man rückschließen kann, dass die Entzündung der anderen Implantate möglicherweise durch den Eingriff bedingt ist, welcher sich nach einer gewissen postoperativen Zeit wieder normalisiert. Dieser Vorgang einer möglichen postoperativen Normalisierung, kann für Hydrogel nicht in Betracht gezogen werden. Dieser Trend und Prozess, der nicht-postoperativen Normalisierung, wie es bei den übrigen Materialien der Fall zu sein scheint, lässt sich bei Hydrogel nicht nur im Rahmen der Entzündung erkennen, sondern auch in Bezug auf die Granulome bei der Leber feststellen (siehe weiter unten).

Der Grad der Fibrose nach Kurzzeitimplantation bedingte keinen Einfluss auf die Aktivierung des Makers. Nach Langzeitimplantation (6-monatiger Implantationsdauer) allerdings zeigte sich mit erhöhtem Fibrosegrad (+++) eine auffällig stärkere Aktivierung der AIF-1 exprimierenden Makrophagen ( $p < 0,0001$ , Abb. 26).

Durch die immunhistochemische Methode konnte außerdem nachgewiesen werden, dass es einen signifikanten Anstieg von AIF-1 positiven Makrophagen in Abhängigkeit der Stärke bestehender chronischer Entzündungen gibt, der vor

allem zwischen Grad + und Grad ++ besteht und bei allen chronisch entzündlich auftretenden Prozessen auftritt (Abb. 24).

Der Vergleich zwischen Kochsalz mit Hydrogelimplantaten und kohäsivem Silikon zeigte bei den Hydrogelimplantaten einen 60fach höheren und bei kohäsivem Silikon ein 20- bis 30fach höheren Wert. Bei Kochsalz war der Wert, wie auch bei histologischen Ergebnissen schon festzustellen war, nahe 0. Interessanterweise konnten bei Ratten mit Hydrogelimplantat die höchste Menge AIF-1 positiver Makrophagen, auch dann noch, wenn keine Komplikationen vorhanden waren, gezählt werden.

Durch den Vergleich zwischen Fibrose und chronischer Entzündung und dem Nachweis und erhöhtem Auftreten von AIF-1 positiver Makrophagen konnte noch einmal bekräftigt werden, dass es sich tatsächlich um einen bei chronisch entzündlichen Prozessen auftretenden Faktor handelt, der dann verstärkt exprimiert wird.

Bei der immunhistochemischen Untersuchung der Lebergranulome fand sich ein Anstieg des Markers mit zunehmender Granulomenzahl.

Im Vergleich konnten wir feststellen, dass sich bei Verwendung von Hydrogelmaterial in sämtlichen oben bereits erwähnten histologischen Befunden die höchste Aktivität von AIF-1 ergab (Abb. 35, Abb. 28). Dieses Ergebnis ist von daher interessant, da Hydrogel, laut Hersteller, keine Um- und Abbauprozesse innerhalb des Körpers im Falle eines Austritts erfährt, sondern sofort über die Nieren eliminiert werden soll. Aus diesem Grunde dürfte sich theoretisch bei unseren Ergebnissen keine wesentlich verstärkte chronische Entzündung bei Hydrogel finden lassen. Unsere Ergebnisse können dieses jedoch nicht unterstützen. Somit ist davon auszugehen, dass Hydrogel nicht inert ist und einen Umbau seiner chemischen Zusammensetzung erfährt, was möglicherweise zur chronischen Entzündung und Anstieg von AIF-1, der bereits in mehreren Studien erforscht wurde und für chronische Entzündung anerkannt ist, führt. Da die anhaltenden, fortdauernden Entzündungen bei Hydrogel nicht nur bei den Prothesenkapselveränderungen nachweisbar sind, sondern diese auch bei weiter entfernt gelegenen Organen zu sehen sind, stellt sich wieder einmal mehr die Frage, ob dieses Material wirklich so gut verträglich ist und im

Falle einer Ruptur eine sofortige Ausscheidung erfährt, wie vom Hersteller propagiert, wenn sogar noch nach 6 Monaten eine chronische Entzündungsreaktion nachzuweisen ist. Bei Silikonimplantaten kann kein so starker Nachweis des Markers erbracht werden, wie beispielsweise bei Hydrogel oder aber kohäsivem Silikon.

Aus diesem Grund wird die Warnung von MDA vor Hydrogelimplantaten der Firmen NovaGold TM und PVP Hydrogel im Dezember 2000 mangels eindeutiger Studien über tatsächliche Metabolisierung und Ausscheidung dieses Materials verständlich. Diese Ergebnisse, verglichen mit denen schon länger verwendeten Implantaten, z. B. Silikon, könnten auch bei Hydrogelimplantaten und kohäsiven Silikon auf das Phänomen des Gelblutens aus intakten Prothesen hindeuten und abhängig von der Zusammensetzung des Materials unterschiedliche Reaktionen im Körper und den Organen erklären. Hier scheint es einen Zusammenhang zwischen Füllmaterial und der Anwesenheit einer chronischen Entzündung zu geben. Das ausgetretene Material gelangt über den Blut- und Lymphweg zu den Organen und verursacht dort die Veränderungen [49, 73]. Primär findet jedoch eine Reaktion am Hauptort, in diesem Fall der Prothesekapsel, statt.

Auffallend war, dass Silikon nur in geringem Ausmaß Veränderungen zeigte. Da das Tierkollektiv innerhalb der Gruppe I ohne Wunddehiszenz äußerst klein ist, wurde vor allem Gruppe II bewertet und bei der Ergebnisdarstellung berücksichtigt.

Eine stärkere Kapselbildung mit der Anwesenheit einer chronischen Entzündung konnte schon durch eine andere Doktorarbeit im fibrotisch veränderten Brustkapselgewebe mit der Anwesenheit von freiem Silikon nachgewiesen werden [78]. Bei dieser Arbeit korrelieren MRP 8 und MRP 14, die sich unter akut oder chronisch histiozytären entzündlich veränderten Bedingungen in den frühen Gewebsmakrophagen als Immunantwort des inflammatorisch veränderten Gewebes darstellen lassen mit Entzündungsreaktionen. Unsere Studie unterstützt in diesem Zusammenhang aber nicht nur bereits bekannte Ergebnisse, sondern liefert Erklärungsansätze in Bezug auf die noch nicht ausreichend untersuchten Hydrogelimplantate.

### **6.3 Mögliche Verfälschungen der Ergebnisse durch verändertes Füllmaterial**

Abschließend sollte noch erwähnt werden, dass eventuell Ergebnisabweichungen durch potentiell verändertes Füllmaterial bedingt sein könnte. Für das Bauen der kleinen Modellimplantate mussten die vorher original verpackten und sterilisierten Implantate aufgeschnitten und später wieder resterilisiert werden, wie bereits an anderer Stelle erwähnt. Diese „Manipulation“ der Prothesen wird bei Silikon, Kochsalz und kohäsivem Silikon aufgrund ihrer chemischen Zusammensetzung und aufgrund dessen, dass sie chemisch inert sind, nicht problematisch sein und sehr wahrscheinlich die Ergebnisse nicht sehr beeinflussen. Bei den Hydrogelimplantaten kann man dieses jedoch nicht ausschließen. Es könnte der Fall sein, dass sich das Material durch Sauerstoffkontakt und Resterilisation so verändert, dass die starken Entzündungen als Folge darauf beruhen und begründet sein können. Auffallend bei Erstellung dieser Implantate war im Gegensatz zu den anderen verwendeten Materialien, dass sich das Hydrogel innerhalb von zwei bis drei Tagen veränderte und das Material sehr trüb wurde, obwohl es, wie die anderen auch, in desinfizierte, mit einem Deckel versehende Gefäße gefüllt wurde. Auf der anderen Seite entspricht die Umgebung der Implantate im Körper auch keinem sterilen, luftdichten Zustand, was die Osmose und Volumenveränderungen in diesem Zusammenhang verdeutlichen [37] und der Sauerstoffkontakt des Hydrogels kann nicht völlig verhindert werden. Das Lipide in die Prothese diffundieren können, wie durch Birkefeld et al. [106] an explantierten Prothesen anhand einer Studie gezeigt wurde, kommen die Prothesen mit Biokatalysatoren wie z. B. Lipide in Kontakt, die ihrerseits zu einer chemischen Veränderung des Hydrogels führen könnten.

## VII. Literaturverzeichnis

1. Lu, L.B., Ostermeyer Shoaib, B., and Patten, B.M., An atypical chest pain syndrome in breast implant patients. *South Medicine Journal*, 87: 978-984 (1994).
2. Varga, J., Schumacher, H.R., and Jiminez, S.A., Systemic sclerosis after augmentation mamoplasty with silicone implants. *Annals of Internal Medicine*, 111: 377-383 (1989).
3. Angell, M., Breast implants - protection of paternalism? *New England Journal of Medicine*, 326: 1695-1696 (1992).
4. Nosanchuk, J.S., Injected dimethylpolysiloxane fluid: A study of antibody and histologic response. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 42: 562-566 (1968).
5. Pfeleiderer, B., Ackerman, J.L., and Garrido, L., Migration and biodegradation of free silicone from silicone gel-filled implants after long term implantation. *Magnetic Resonance in Medicine*, 30: 534-543 (1993).
6. Pfeleiderer, B. and Garrido, L., Silicone migration and accumulation in the liver of women with silicone gel-filled breast implants. *Magnetic Resonance in Medicine*, 33: 8-17 (1995).
7. Pfeleiderer, B., Xu, P., Ackerman, J.L., *et al.*, Study of aging of silicone rubber biomaterials with NMR. *Journal of Biomedical Materials Research*, 29: 1129-1140 (1995).
8. Rees, T.D., Ballantyne, D.L., Jr., Seidman, I., *et al.*, Visceral response to subcutaneous and intraperitoneal injections of silicone in mice. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 39: 402-410 (1967).
9. Truong, L.D., Cartwright, J., Jr., Goodman, M.D., *et al.*, Silicone lymphadenopathy associated with augmentation mammoplasty. *The American Journal of Surgical Pathology*, 12: 484-491 (1988).
10. Yu, L.T., Latorre, G., Marotta, J., *et al.*, In vitro measurement of silicone bleed from breast implants. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 97 (1995).
11. Garrido, L., Bogdandova, A., Cheng, L.L., *et al.*, *Detection of silicone migration and biodegradation with NMR*, in *Immunology of Silicones*, W.

- Potter and N.R. Rose, Editors. 1996, Springer-Verlag: Heidelberg. p. 49-58.
12. Garrido, L., Pfeleiderer, B., Jenkins, B.G., *et al.*, Migration and chemical modification of silicone in women with breast prosthesis. *Magnetic Resonance in Medicine*, 31: 328-330 (1994).
  13. Garrido, L., Pfeleiderer, B., Papisov, M., *et al.*, In-vivo degradation of silicones. *Magnetic Resonance in Medicine*, 29: 839-843 (1993).
  14. Goldman, J.A., Greenblatt, J., Joines, R., *et al.*, Breast implants, rheumatoid arthritis, and connective tissue diseases in a clinical practice. *Journal of Clinical Epidemiology*, 48: 571-582 (1995).
  15. Sanchez-Guerrero, J., Golditz, G.A., Karlson, E.W., *et al.*, Silicone breast implants and the risk of connective tissue diseases and symptoms. *The New England Journal of Medicine*, 332 (1995).
  16. Sanchez-Guerrero, J., Schur, P.H., Sergent, J.S., *et al.*, Silicone breast implants and rheumatic disease-Clinical, immunologic, and epidemiologic studies. *Arthritis and Rheumatism*, 35: 158-168 (1994).
  17. Sergott, T., J., Limoli, J.P., M., B.C., *et al.*, Human adjuvant disease, possible autoimmune disease after silicone implantation: A review of the literature, case studies, and speculation for the future. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 78: 104-114 (1986).
  18. Solomon, G., A clinical and laboratory profile of symptomatic women with silicone breast implants. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 24: 29-37 (1994).
  19. Spiera, R.F., Gibofsky, A., and Spiera, H., Silicone gel filled breast implants and connective tissue disease: An overview. *Journal of Rheumatology*, 21: 239-245 (1994).
  20. Kessler, D.A., The basis for the FDA's decision on breast implants. *New England Journal of Medicine*, 326: 1713-1715 (1992).
  21. MDA, Breast implants Nova Gold <sup>TM</sup>, ed. M.D. Agency. Vol. <http://www.medical-devices.gov.uk>. 2000: British Government.

22. Mehmed, E.P., Polyurethane implants: a 6-year review of 416 patients. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 82: 285-295 (1988).
23. Pfeleiderer, B., *Silikonimplantate aus einem wissenschaftlichen Blickwinkel*, in *Fortschritt und Fortbildung in der Medizin*, Bundesärztekammer, Editor. 1998/1999, Deutscher Ärzteverlag: Köln. p. 135-147.
24. Lykissa, E.D., Kala, S.V., Hurley, J.B., *et al.*, Release of low molecular weight silicones and platinum from silicone breast implants. *Analytical Chemistry*, 69: 4912-4916 (1997).
25. Flassbeck, D., Pfeleiderer, B., Grümping, R., *et al.*, Determination of LM-Silicones in Plasma and Blood of Women with Silicone Breast Implants by GC-MS. *Analytical Chemistry*, 73: 606-611 (2001).
26. Persson, P., Dalene, M., Skarping, G., *et al.*, Biological monitoring of occupational exposure to toluene diisocyanate: measurement of toluenediamine in hydrolyzed urine and plasma by gas chromatography-mass spectrometry. *British Journal of Industrial Medicine*, 50: 1111-1118 (1993).
27. Sepai, O., Henschler, D., Czech, S., *et al.*, Exposure to toluenediamines from polyurethane-covered breast implants. *Toxicological Letters*, 77: 371-381 (1995).
28. Kjoller, K.H., Krag, C., and Friis, S., Silicone breast implants and breast cancer. *Ugeskrift for laeger*, 159: 1744-1748 (1997).
29. Benadiba, L., Petoj, D.S., Berlie, J., *et al.*, Survivorship of breast implants used in breast reconstruction. 949 implants. *Annales de Chirurgie plastique et esthetique*, 45: 31-40 (2000).
30. Brinton, L.A., Lubin, J.H., Burich, M.C., *et al.*, Cancer risk at sites other than the breast following augmentation mammoplasty. *Annals of Epidemiology*, 11: 248-256 (2001).
31. Abramo, A.C., Casa, S.G., Dorta, A.A., *et al.*, Late spontaneous extrusion of a texturized silicone gel mammary implant. *Aesthetic Plastic Surgery*, 23: 433-436 (1999).

32. Robinson, O.G., Bradley, E.L., and Wilson, D.S., Analysis of explanted silicone implants: a report of 300 patients. *Annals of Plastic Surgery*, 34: 1-7 (1995).
33. Marotta, J.S., Widenhouse, C.W., Habal, M.B., *et al.*, Silicone gel breast implant failure and frequency of additional surgery: analysis of 35 studies reporting examination of more than 8.000 explants. *Journal of biomedical materials research*, 48: 354-364 (1999).
34. Fang, L.-J. and Amini, S.B., Analysis of risk factors associated with rupture of silicone implants. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 104: 955-963 (1999).
35. Peters, W., Current status of breast implant survival properties and the management of the woman with silicone gel breast implants. *Canadian Journal of Plastic Surgery*, 8: 54-67 (2000).
36. Hakelius, L. and Ohlsen, L., Tendency to capsular contracture around smooth and textured gel-filled silicone mammary implants: a five-year follow-up. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 100: 1566-1569 (1997).
37. Benediktsson, K. and Perbeck, L.G., Fluid retention in Bioplasty Misti Gold II breast prostheses with development of capsular contracture. *Scandinavian Journal of Plastic and reconstructive Surgery and Hand Surgery*, 34: 65-70 (2000).
38. Coleman, D.J., Foo, I.T., and Sharpe, D.T., Textured or smooth implants for breast augmentation? A prospective controlled trial. *British Journal of Plastic Surgery*, 44: 444-448 (1991).
39. Tricot, G.J., Naucke, S., Vaught, L., *et al.*, Is the risk of multiple myeloma increased in patients with silicone implants? *Current topics in microbiology and immunology*, 210: 357-359 (1996).
40. Potter, M. and Rose, N.R., Current Topics in Microbiology. *Springer-Verlag Berlin Heidelberg*, : 6-11,14,18, 22, 39, 40, 44, 64, 93, 246, 323 (1996).
41. Potter, M., Perspectives on the origins of multiple myeloma and plasmacytomas in mice. *Hematology/oncology Clinics of North America*, 6: 211-223 (1992).

42. Potter, M., Morrison, S., Weiner, F., *et al.*, Induction of plasmacytomas with silicone gel in genetically susceptible strains of mice. *Journal of the National Cancer Institute*, 86: 1058-1065 (1994).
43. Batra, M., Bernhard, S., and Picha, G., Histologic comparison of breast implant shells with smooth, foam, and pillar microstructuring in a rat model from 1 day to 6 months. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 95: 254-363 (1995).
44. Pfeleiderer, B., *Untersuchung der Alterungsprozesse von Biomaterialien auf Silikonbasis mit Hilfe von MR-Spektroskopie und MR-Bildgebung und Korrelation mit klinischer Symptomatik*. Habilitationsschrift, Medizinische Fakultät, Westfälische Wilhelms-Universität, Münster, (1996).
45. Carpaneda, C.A., Inflammatory reaction and capsular reaction around smooth implants. *Aesthetic Plastic Surgery*, 21: 110-114 (1997).
46. Kruse, M., Steffen, R., Batel, R., *et al.*, Differential expression of allograft inflammatory factor 1 and glutathione peroxidase during auto- and allograft response in marine sponges. *Journal of Cell Science*, 112: 4305-4313 (1999).
47. Mena, E.A., Kossovsky, N., Chu, C., *et al.*, Inflammatory intermediates produced by tissues encasing silicone breast prosthesis. *Journal of investigative Surgery*, 8: 31-42 (1995).
48. Gabriel, S.E., O'Fallon, W.M., Kurland, L.T., *et al.*, Risk of connective-tissue disease and other disorders after breast implantation. *The New England Journal of Medicine*, 330: 1697-1702 (1994).
49. Borenstein, D., Siliconosis: A spectrum of illness. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 24: 1-7 (1994).
50. Dowden, R.V., Systemic symptoms of periprosthetic bacteria. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 94: 300-305 (1994).
51. Nemecek, J.A.R. and Young, V.L., How safe are silicone breast implants? *Southern Medical Journal*, 86: 932-944 (1993).
52. Hardin, J.R., The lupus autoantibodies and pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, 29: 456-460 (1986).

53. Mukerji, B. and Hardin, J.G., Undifferentiated, overlapping, and mixed connective tissue diseases. *The American Journal of the Medical Sciences*, 305: 114-119 (1993).
54. Schluesener, H.J., Seid, K., and Meyermann, R., Effects of autoantigen and dexamethasone treatment on expression of endothelial-monocyte activating polypeptide II and allograft-inflammatory factor-1 by activated macrophages and microglial cells in lesions of experimental autoimmune encephalomyelitis, neuritis and uveitis. *Acta Neuropathology*, 97: 119-126 (1999).
55. Dorin, J.R., Novak, M., Hill, R.E., *et al.*, A clue to the basic defect in cystic fibrosis from cloning the CF antigen gene. *Nature*, 326: 614-617 (1987).
56. Fowler, J., Radiobiological Principles in Fractionated Radiotherapy. *Seminars in Radiation Oncology*, 2: 16-21 (1992).
57. Bridges, A.J., Autoantibodies in patients with silicone implants. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 24: 54-60 (1994).
58. Claman, H.N. and Robertson, A.D., Antinuclear antibodies and breast implants. *Western Journal of Medicine*, 160: 225-228 (1994).
59. Press, R.I., Peebles, C.L., Kumagao, Y., *et al.*, Antinuclear autoantibodies in women with silicone breast implants. *Lancet*, 340: 1304-1307 (1992).
60. Vasey, F.B., Havice, D.L., Bocanegra, T.S., *et al.*, Clinical findings in symptomatic women with silicone breast implants. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 24: 22-28 (1994).
61. Wolf, L.E., Lappe, M., Peterson, R.D., *et al.*, Human immune response to polydimethylsiloxane (silicone): screening studies in a breast implant population. *The FASEB Journal*, 7: 1265-1268 (1993).
62. Tueber, S.E. and Rowley, M.J., Anti-collagen antibodies are found in women with silicone breast implants. *J Autoimmunity*, 6: 357-377 (1993).
63. Rowley, M. and Cook, A.D., Antibodies to collagen: comparative epitope mapping in women with silicone breast implants, system lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *J Autoimmunity*, 7: 775-789 (1994).

64. FDA, Breast Implants - an information update. Vol. <http://www.fda.gov/cdrh/breastimplants/>. 2002, Rockville: Food and Drug administration.
65. Pastor, J.C., Puente, B., Telleria, J., *et al.*, Antisilicone Antibodies in patients with Silicone Implants for Retinal Detachment Surgery. *Ophthalmic Research*, 33: 87-90 (2001).
66. Winther, J.F., Friis, S., Bach, F.W., *et al.*, Neurological disease among women with silicone implants in Denmark. *Acta Neurologica Scandinavica*, 103: 93-96 (2001).
67. Berner, I., Gaubitz, M., Jackisch, C., *et al.*, Comparative Examination of complaints of patients with breast-cancer with and without silicone implants. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology*, 102: 61-66 (2002).
68. Gabriel, S.E., Woods, J.E., O'Fallon, W.M., *et al.*, Complications leading to surgery after breast implantation. *New England Journal of Medicine*, 6: 677-682 (1997).
69. James, S.E., Butterworth, M.S., Mc Carthy, J., *et al.*, Silicone in the sputum after rupture of a calf implant. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 94: 133-134 (2001).
70. Chen, Y.M., Lu, C.C., and Perng, R.P., Silicone fluid-induced pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis*, 147: 1299-1302 (1993).
71. Beekmann, W.H., Feitz, R., van Diest, P.J., *et al.*, Migration of Silicone through the fibrous capsules of Mammary prosthesis. *Annals of Plastic Surgery*, 38: 441-445 (1997).
72. Beekmann, W.H., Scot, M.G.M., Taets van Amerongen, A.H.M., *et al.*, Silicone breast implant bleed and rupture: clinical diagnosis and predictive value of mammography and ultrasound. *Annals of Plastic Surgery*, 36: 345-347 (1996).
73. Yoshida, S.H., Chang, C.C., Teuber, S.S., *et al.*, Silicon and Silicone: Theoretical and clinical implications of breast implants. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 17: 3-18 (1993).

74. Miyoshi, K., Miyamune, T., and Kobayashi, Y., Hypergammaglobulinaemia by prolonged adjuvanticity in man disorders developed after augmentation mammoplasty. *Japanese Journal of Medicine*, 2122: 9-14 (1964).
75. Pfleiderer, B., Stanka, M., Bruns, H.J., *et al.* Patients with silicone implants: defect diagnosis, exposure to silicone and correlation with symptomatology. in *5th Scientific Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. 1997. Vancouver, Canada: International Society for Magnetic Resonance in Medicine.
76. Swan, S.H., Epidemiology of silicone-related disease. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 24: 38-43 (1994).
77. Hodgkinson, D.J., Buckled upper pole breast style 410 implant presenting as a manifestation of capsular contraction. *Aesthetic and Plastic Surgery*, 23: 279-281 (1999).
78. Long, N., *Immunohistochemische Charakterisierung der chronischen Entzündungsreaktion in Bindegewebskapseln um Silikonbrustprothesen*. Medizinische Doktorarbeit, Institut für Klinische Radiologie, Westfälische Wilhelms-Universität Münster , Münster , (1998).
79. Gristina, A.G., Implant failure and the immuno-incompetent fibro-inflammatory zone. *Clinical orthopaedics and related research*, 298: 106-118 (1994).
80. o'Hanlon, T.P., Lawless, O.J., Katzin, W.E., *et al.*, Restricted and shared patterns of TCR b-chain gene expression in silicone breast implant capsules and remote sites of tissue inflammation. *Journal of Autoimmunity*, 14: 283-293 (2000).
81. Schuster, D.I. and Lavine, D.M., Nine-year experience with subpectoral breast reconstruction after subcutaneous mastectomy in 98 patients utilizing saline-inflatable prostheses. *Ann Plast Surgery*, 21: 444 (1988).
82. Mc Kinney, P. and Tresley, G., Long-term comparison of patients with gel and saline mammary implants. *Plast and Reconstructive Surgery*, 72: 27 (1983).

83. Signorini, M., Self-expanding prostheses complicating augmentation mammoplasties. *Aesthetic Plastic Surgery*, 18: 195-199 (1994).
84. Young, V.L., The relative radiolucencies of breast implant filler materials. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 91: 1066 (1993).
85. Silvermann, B.G., Brown, S.L., Bright, R.A., *et al.*, Reported complications of silicone gel breast implants: an epidemiologic review. *Annals of Internal Medicine*, 124: 744-756 (1996).
86. Cunningham, B.L., Lokeh, A., and Gutowski, K.A., Saline-filled breast implant safety and efficacy: a multicenter retrospective review. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 6: 2143-2149 (2000).
87. Karlson, E.W., Tanasijevic, M., Hankinson, S.E., *et al.*, Monoclonal gammopathy of undetermined significance and exposure to breast implants. *Archives in Internal Medicine*, 161: 864-867 (2001).
88. Vanderweyer, E. and Deraemaeker, R., Radiation therapy after immediate breast reconstruction with implants. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 106: 56-58 (2000).
89. Caffee, H., The influence of silicone bleed on capsule contracture. *Annals of Plastic Surgery*, 17: 284-291 (1986).
90. Wickman, M., Jurell, G., and Sandelin, K., Technical aspects of immediate breast reconstruction: two year follow up of 100 patients treated consecutively. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery*, 32: 265 (1998).
91. Kuske, R.R., Schuster, R., Klein, E., *et al.*, Radiotherapy and breast reconstruction: clinical results and dosimetry. *International Journal of Radiation oncology, biology, physics*, 21: 339 (1991).
92. Caner, B., Ozgur, F., Bor, D., *et al.*, Effect of silicone breast implants on myocardial imaging. *Annals of Plastic Surgery*, 43: 471-475 (1999).
93. Postler, E., Rimner, A., Beschorner, R., *et al.*, Corrigendum to "Allograft-inflammatory-factor-1 is upregulated in microglial cells in human cerebral infarctions" (J. Neuroimmunol. 104. 85-91). *Journal of Neuroimmunology*, 108: 244-250 (2000).

94. Kuschel, R., Deininger, M.H., Meyermann, R., *et al.*, Allograft inflammatory factor -1 is expressed by macrophages in injured skeletal muscle and abrogates proliferation and differentiation of satellite cells. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 59: 323-32 (2000).
95. Kaufmann, O.I., The controversial aspects of granulomatous inflammation. *Arch Pathology*, 53: 65-66 (1991).
96. Gayou, R.M., A histological comparison of contracted and non-contracted capsules around silicone breast implants. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 63: 700-707 (1997).
97. Gayou, R. and Rudolph, R., Capsular contraction around silicone mammary prosthesis. *Annals of Plastic Surgery*, 2: 62-71 (1978).
98. Rennekampff, H.-O., Exner, K., Lemperle, G., *et al.*, Reduction of capsular formation around silicone breast implants by D-Penicillamine in rats. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Hand Surgery*, 26: 253-255 (1992).
99. Shah, F., Rapini, R.P., Arnett, F.C., *et al.*, Association of labial salivary gland histopathology with clinical and serologic features of connective tissue diseases. *Arthritis and Rheumatism*, 33: 1682-1687 (1990).
100. Virden, C.P., Dobke, M.K., Stein, P., *et al.*, Subclinical infection of the silicone breast implant surface as a possible cause of capsular contracture. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 173: 173 (1992).
101. Granchi, D., Cavedagna, D., Ciapetti, G., *et al.*, Silicone breast implants: the role of immune system on capsular contracture formation. *Journal of Biomedical Material Research*, 29: 197-202 (1995).
102. Friemann, J., Bauer, M., Golz, B., *et al.*, Physiologische und pathologische Reaktionsmuster auf Silikonprothesen der Mamma. *Zentralblatt für Chirurgie*, 122: 551-564 (1997).
103. McCoy, B.J., Person, P., and Cohen, I.K., Collagen Production and types in fibrous capsules around breast implants. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 73: 924-927 (1983).

104. Kossovsky, N. and Freiman, C.J., Silicone breast implant pathology. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 118: 686-693 (1994).
105. Eltze, E., Bettendorf, O., Rody, A., *et al.*, Influence of local complications on capsule formation around various filled model implants in a rat animal model. *Jornal of Biomedical Materials Research*, 64A: 12-19 (2003).
106. Birkefeld, A.B., Bertermann, R., Eckert, H., *et al.*, Liquid- and solid-state high resolution NMR methods for the investigation of aging processes of silicone breast implants. *Biomaterials*, 24: 35-46 (2003).

**VIII. Abkürzungsverzeichnis**

ANOVA:	Analysis of Variance
ABC:	Avidin-Biotin (Peroxidase) Komplex
AEC:	Amino-Ethylcarbazol
AIF:	Allograft inflammatory Factor
Ca <sup>2+</sup> :	Calcium
CD 57:	Cluster of differentiation (Bezeichnung für Oberflächenmoleküle)
FDA:	Food and Drug Administration
HE:	Hämatoxylin-Eosin
HLA:	Human Leukocyte Antigen
HM-PDMS:	hochmolekulares Polydimethylsiloxan (Silikon)
Ig:	Immunglobulin
IgG1:	Immunglobulin G1
LM-PDMS:	niedrigmolekulares Polydimethylsiloxan (Silikon)
LSAB:	Detektionskit (DAKO)
MRP:	migration inhibitory factor-related protein
MRP 8:	migration inhibitory factor-related protein 8
MRP 14:	migration inhibitory factor-related protein 14
n:	Anzahl
NaCl:	Natriumchlorid
p:	Wahrscheinlichkeitskoeffizient
PAS:	Periodic acid-Schiff reaction
PBS:	Proteinbiosynthese
PDMS:	Polydimethylsiloxan

PVP:	Polyvinylpyrrolidon
SLE:	Systemischer Lupus Erythemadodes
SPSS:	Statistik-Programm
TDA:	2,4 - toluene diamine
TM:	Tumor-Marker
TNF <sub>α</sub> :	Tumor-Nekrose-Faktor- <sub>α</sub>
Tris-HCl:	Tris-Chlorwasserstoff
U-Test:	Mann-Whitney test

## IX. Anhang

### Auswertebogen

Ratten Nr.:	
Füllmaterial:	1) kein Füllmaterial 2) Kochsalz 3) Silikon 4) kohäsives Silikon 5) Hydrogel
Bestrahlung:	1) ja 2) nein
Implantationsdauer:	
Monate:	
Re-Operation:	1) ja 2) nein
Re-Op. Tag nach erster Op.:	
Komplikation:	1) ja 2) nein
Welche:	1) keine Komplikation 2) Pneumonie 3) Wunddehiszenz und Pneumonie 4) Wunddehiszenz und Nekrose
Nahtart:	1) Donati 2) intracutan
Nahtart Re-Operation:	1) Donati 2) intracutan
Medikamente:	1) ja 2) nein
Welche Medikamente:	1) Narkose: Ketamin und Lidocain 2) Tardomycel i.m. 0,5 ml 3) Narkose und Tardomycel
Tag der Medikamentengabe vor Obduktion:	
Obduktionsgrund:	1) Versuchsende 2) Prothesenverlust 3) Wunddehiszenz 4) Exitus
Gewicht bei Ankunft:	
Präoperatives Gewicht:	
Direktes postoperatives Gewicht:	
Postoperatives Gewicht:	
Gewicht vor Obduktion:	
Gewichtsdifferenz:	

Makroskopisches Aussehen der Prothese	1) ohne Befund 2) eitrig 3) angefressen
Prothesenkapsel:	1) ja 2) nein
Prothesenkapseldicke in mm:	
Prothesenkapsel-Veränderungen:	1) ohne Befund 2) Fibrose 3) chronisch/granulomatöse Entzündung 4) chronisch/eitrige Entzündung 5) chronisch/eitrige/granulomatöse Entzündung
Fibrose:	1) Fibrosegrad: + 2) ++ 3) +++
Chronische Entzündung:	1) chronischer Entzündungsgrad: + 2) ++ 3) +++
Serum/DANN:	1) ja 2) nein
Serum hämolytisch:	1) ja 2) nein
Allgemeine Besonderheiten:	1) ja 2) nein
Art der Besonderheiten:	
Histologie:	
Veränderungen der gesamten Lunge:	1) ohne Befund 2) chronische Pneumonie 3) eitrig Bronchopneumonie 4) akut/eitrige Bronchitis 5) chronisch/akut/eitrige Pneumonie
Lungenveränderungen rechts:	1) ohne Befund 2) chronische Pneumonie 3) eitrig Bronchopneumonie 4) akut/eitrige Bronchitis 5) chronisch/akut/eitrige Pneumonie
Lungenveränderungen links:	1) ohne Befund 2) chronische Pneumonie 3) eitrig Bronchopneumonie 4) akut/eitrige Bronchitis 5) chronisch/akut/eitrige Pneumonie
Herz:	1) ohne Befund 2) pathologisch
Aorta:	1) ohne Befund 2) pathologisch
Nierenveränderungen rechts:	1) ohne Befund 2) pathologisch

Nierenveränderungen links:	1) ohne Befund 2) pathologisch
Leberveränderungen:	1) ohne Befund 2) lymphatische Portalfeldinfiltration 3) Granulome 4) granulomatöse und lymphatische Portalfeldinfiltration 5) pathologisch
Anzahl der Granulome:	
Granulomgruppe:	
Perivaskuläre Infiltrate:	
AIF – positive Zellen pro Granulom:	
Milz:	1) ohne Befund 2) Siderose
Stärke der Siderose in der Milz:	1) Siderosegrad: + 2) ++ 3) +++
Gehirn:	1) ohne Befund 2) pathologisch
Immunhistochemischer Nachweis positiver Makrophagen in der Prothesenkapsel 1. Wert:	
Immunhistochemischer Nachweis positiver Makrophagen in der Prothesenkapsel 2. Wert:	
Immunhistochemischer Nachweis positiver Makrophagen in der Prothesenkapsel 3. Wert:	
Immunhistochemischer Nachweis positiver Makrophagen in der Prothesenkapsel 4. Wert:	
Immunhistochemischer Nachweis positiver Makrophagen in der Prothesenkapsel 5. Wert:	
Immunhistochemischer Mittelwert der positiv nachgewiesenen Makrophagen in der Prothesenkapsel	
Unterhautfettgewebe:	
Axilläre Lymphknoten:	1) ja 2) nein
Gruppeneinteilung/Anzahl der axillären Lymphknoten:	
Genaue Anzahl der axillären Lymphknoten:	
Gruppierung/Durchmesser der axillären Lymphknoten	

Durchmesser der axillären Lymphknoten in mm:	
Axilläre Lymphknotenveränderungen:	1) ohne Befund 2) vergrößerte Lymphknoten 3) vergrößerte Lymphknoten und Sinushistiocytose 4) Granulome
Poplitäre Lymphknoten:	1) ja 2) nein
Poplitäre Lymphknotenveränderungen:	1) ohne pathologischen Befund 2) vergrößerte Lymphknoten 3) vergrößerte Lymphknoten und Sinushistiocytose 4) Granulome
Darm:	
Magen;	
Spezielle Besonderheiten pro Tier:	

## **X. Danksagung**

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Bettina Pfeleiderer, die mich im Rahmen meiner Doktor-Arbeit als Doktor-Mutter betreut hat und Herrn und Frau Mayworm.

Frau Prof. Dr. Bettina Pfeleiderer möchte ich für ihre unendliche Geduld und Unterstützung, gerade im Bereich meiner anfänglichen Computer-Schwierigkeiten, die Diskussionen und Ratschläge, die während der Arbeit immer wieder auftraten, danken. Des Weiteren für die Zeit, die sie sich am Wochenende für mich nahm, wenn ich aufgrund meines PJ's nach München verschlagen, nur an den Wochenenden nach Münster fahren konnte!

Sehr angenehm war ihre Begeisterung bei meinen neuen Ideen, die sie tatkräftig unterstützte. Trotz des Stresses kam auch die zwischenmenschliche Beziehung nie zu kurz.

Bei Herrn und Frau Mayworm möchte ich mich gerade im computertechnischen Bereich ganz herzlich bedanken! Ohne Herrn und Frau Mayworm wäre ich mit Sicherheit an der Technik der Moderne am Ende gescheitert und jetzt noch nicht ganz fertig. Ganz lieben Dank ebenso für die aufmunternden Worte und Päckchen, die mich immer wieder erreichten, wenn ich wegen des Computers und seines Systems am Rande der Verzweiflung war.

Des Weiteren gilt mein Dank dem Pathologischen Institut (Direktor: Herr Prof. Dr. med. W. Böcker), Herrn Dr. Olaf Bettendorf, Frau Dr. Elke Eltze und der MTA Frau Hella Strodt-Sievers, die mich alle besonders bei der Immunhistochemie und deren Auswertung, sowie der der pathologischen Schnitte, tatkräftig und zu jeder Zeit unterstützt haben!

Bei den Mitarbeitern des Tierstalls und den Helfern der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (besonders bei dem ehemaligen Direktor Herrn Dr. vet. Richter) möchte ich mich für die Betreuung und Unterbringung meiner Ratten bedanken.

Dank gebührt ebenfalls der Gynäkologie der Universität Münster (Direktor: Herr Prof. Dr. med. Kiesel) und Herrn Oberarzt Dr. med. Christian Jackisch, sowie

Herrn Dr. med. Rody, die uns bei der Implantation unserer Prothesen bei den Ratten geholfen haben.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern, Geschwistern, Freunden und Juliane Keil bedanken, für deren Anteilnahme, Ermutigung und Unterstützung, nicht nur während meiner Dissertation, sondern auch während des gesamten Studiums.