

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/245817919>

Histologische und immunhistochemische Untersuchungen bei Kapselkontraktur nach glatten Brustimplantaten

Article in *Handchirurgie · Mikrochirurgie · Plastische Chirurgie* · August 2006

DOI: 10.1055/s-2006-924420

CITATIONS

13

READS

431

7 authors, including:



Lukas Prantl

Universität Regensburg

122 PUBLICATIONS 1,377 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Stephan Schreml

University Hospital Regensburg

149 PUBLICATIONS 3,169 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Stefan Fichtner-Feigl

University Medical Center Freiburg

201 PUBLICATIONS 4,534 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Christina Roll

Zentrum für Ambulante Rehabilitation, Regensburg

39 PUBLICATIONS 228 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Diabetes Type 2 - Surgical Interventions [View project](#)



Cancer registries [View project](#)

L. Prantl¹
S. Schremel¹
S. Fichtner-Feigl¹
N. Pöppel¹
C. Roll¹
M. Eisenmann-Klein¹
F. Hofstädter²

Histologische und immunhistochemische Untersuchungen bei Kapselkontraktur nach glatten Brustimplantaten

Histological and Immunohistochemical Investigations with Capsular Contracture After Breast Augmentation with Smooth Silicone Gel Implants

Zusammenfassung

Hintergrund: In unserer prospektiven Studie untersuchten wir die zellulären und molekularen Veränderungen, die in kontrahierten Kapseln um glatte Brustimplantate auftreten. Die Notwendigkeit einer einheitlichen histologischen Klassifikation, um objektiv die unterschiedlichen Studien zu vergleichen, wird diskutiert. **Patienten und Methoden:** In die prospektive Studie (Untersuchungszeitraum: 1/2003 bis 6/2005) wurden 24 gesunde Patientinnen (Alter 40 ± 12 Jahre) mit Kapselkontraktur nach beidseitiger ästhetischer Brustaugmentation mit glatten Silikonimplantaten (Mentor®) eingeschlossen. Präoperativ wurde bei jeder Patientin der Baker-Grad der Kapselkontraktur festgelegt. Kapselproben von allen Patientinnen wurden histologisch und immunhistochemisch untersucht und der von Wilflingseder und Mitarb. eingeführten histologischen Klassifikation zugeordnet. **Ergebnisse:** Sämtliche Kapseln zeigten eine Dreischichtung in den histologischen Schnitten. Eine Patientin mit mehrfachem Implantatwechsel musste für die Korrelationsanalyse ausgeschlossen werden. Es bestand keine Korrelation zwischen dem Patientenalter, Zeitpunkt der Implantation, Implantatverweildauer und dem Auftreten der Kapselkontraktur. Eine Korrelation bestand hingegen zwischen dem Gehalt an Silikonpartikeln und dem Ausprägungsgrad der Kapselkontraktur (Baker: $r = 0,687$, $n = 23$, $p \leq 0,001$; Wilflingseder: $r = 0,784$, $n = 23$, $p \leq 0,001$). Ein hoher Silikongehalt ging mit einer verstärkten lokalen Entzündungsreaktion einher ($r = 0,489$, $n = 23$, $p < 0,05$). In 23 Patientin-

Abstract

Introduction: A prospective study was performed to analyse the cellular and molecular composition of fibrous capsules around silicone breast implants. The necessity of an exact histological classification for comparing objectively the different findings of capsular contracture is shown. **Patients and Methods:** The prospective study (investigation time 1/2003 to 6/2005) included 24 female patients (average age: 40 ± 12 years) with capsular contracture after bilateral cosmetic breast augmentation with smooth silicone gel implants (Mentor®). In each patient the Baker score was determined preoperatively. Samples of capsular tissue from all patients were evaluated histologically and immunohistochemically and classified according to the histological classification introduced by Wilflingseder and co-workers. **Results:** All capsules showed the same basic histological structure with a three-layer composition. For the correlation analysis we had to exclude one patient with repeated implant change. There was no correlation between the patient's age, time of implantation, length of implant period, and capsular contracture. Greater amounts of silicone particles were associated with increased degrees of capsular contracture (Baker: $r = 0.687$, $n = 23$, $p \leq 0.001$; Wilflingseder: $r = 0.784$, $n = 23$, $p \leq 0.001$). High silicone amounts were associated with an increased local inflammation ($r = 0.489$, $n = 23$, $p < 0.05$). A moderate to severe local inflammation was found in 23 patients (95.8%). In summary, there was a positive correlation ($r = 0.797$, $n = 23$; $p \leq 0.001$) between the clinical clas-

Institutsangaben

¹ Klinik für Plastische Chirurgie, Universitätsklinikum Regensburg

² Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Regensburg

Nach einem Vortrag anlässlich der gemeinsamen Jahrestagung der VDPC, VDÄPC und ÖGPÄRCH in München, 27. September bis 1. Oktober 2005

Korrespondenzadresse

Dr. med. Lukas Prantl · Klinik für Plastische Chirurgie · Universitätsklinikum Regensburg · Franz-Josef-Strauß-Allee 11 · 93042 Regensburg · E-mail: lukas.prantl@klinik.uni-regensburg.de

Eingang des Manuskriptes: 8.2.2006 · Angenommen: 16.6.2006

Bibliografie

Handchir Mikrochir Plast Chir 2006; 38: 224–232 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 0722-1819 · DOI 10.1055/s-2006-924420

nen (95,8%) lag eine mittlere bis starke Entzündungsreaktion vor. Insgesamt bestand eine positive Korrelation ($r = 0,797$, $n = 23$; $p \leq 0,001$) zwischen der klinischen Klassifikation (Baker-Grad I bis IV) und der histologischen Klassifikation (Wilflingseder-Grad I bis IV). **Schlussfolgerung:** Wir fanden in unserer Untersuchung auch bei Verwendung von Implantaten mit hoch kohesivem Gel (vierte Implantatgeneration) silikonbeladene Makrophagen und Silikonpartikel im Kapselgewebe. Es bestand eine Korrelation zwischen dem Ausprägungsgrad der Kapselkontraktur und der Stärke der lokalen Entzündungsreaktion, die wieder vom Silikon-gehalt in den Makrophagen und Kapselgewebe abhing. Die histologische Klassifikation nach Wilflingseder und Mitarb. berücksichtigt die zentrale Rolle der Entzündungsreaktion als einen der wesentlichen Pathomechanismen der Kapselkontraktur.

Schlüsselwörter

Brustimplantate · Kapselkontraktur · Silikonpartikel · histologische Klassifikation

Einleitung

Die Kapselkontraktur um Brustimplantate ist eine viel diskutierte und noch nicht geklärte Komplikation nach Brustaugmentation. In Abhängigkeit vom Ausprägungsgrad der Kapselfibrose können bei den Patientinnen ein Fremdkörpergefühl, Druck- und Spannungsgefühl bis hin zu starken Schmerzen auftreten. Die Kontraktur der Kapsel kann zu einer erheblichen Verformung der weiblichen Brust führen, sodass eine operative Korrektur erforderlich wird. Die Inzidenzangaben für die Kapselkontraktur schwanken in der Literatur von 4% bis 74% [1, 3, 4, 7, 10]. Die hohe Variabilität der angegebenen Kapselfibroserate der verschiedenen Autoren hängt von vielen Faktoren ab. Eine objektive Beurteilung des Fibrosegrades ist schwierig. Häufig sind die Studien untereinander schwer vergleichbar. Die meisten Autoren orientieren sich an der klinischen Klassifikation nach Baker [2, 3, 7, 8, 14, 24]. Diese klinische Beurteilung ist in hohem Maße von der Erfahrung und Sensitivität des Untersuchers abhängig. Einzelne Studien einer objektiven Beurteilung stellen die Untersuchungen mit Ultraschall, Magnetresonananz, die Applanations-tonometrie, die Impressionstonometrie und die Messung der Kompressibilität der Brust dar [1]. Auch diese Verfahren haben, ähnlich wie eine histologische Untersuchung der Implantatkapseln [9, 17, 20, 28], ihre Grenzen, da sie zum Teil untersucherabhängig sind. Einheitliche histologische Kriterien zur Klassifikation des Schweregrades der Kapselfibrose sind kaum beschrieben. Zumeist werden die Kapseldicke, der Kollagengehalt, die Fibroblasten- und Myofibroblastenzahl, der Ausprägungsgrad der zellulären Entzündungsreaktion, der Gehalt an Silikonpartikeln, Verkalkungen und unter anderem eine synoviale Metaplasie beurteilt [7, 9, 10, 28]. Um die histologischen Proben vergleichen zu können, ist ein einheitliches Klassifikationssystem sinnvoll. Eine solche Klassifikation sollte möglichst einfach sein, eindeutige Zuordnungskriterien zur Festlegung des jeweiligen Schweregrades aufweisen, eine Beziehung zum klinischen Beschwerdebild herstellen und falls möglich den Pathomechanismus berücksichtigen. In der Literatur wird für die Kapselkontraktur unter anderem die von Wilflingseder und Mitarb. beschriebene histologische Klassifikation angegeben [17, 27]. Sie spiegelt die klinischen

sifikation (Baker score I to IV) and the histological classification (Wilflingseder score I to IV). **Conclusions:** We demonstrated in our study, in spite of using implants with high gel cohesiveness (fourth generation), the presence of vacuolated macrophages with microcystic structures containing silicone and silicone particles in the capsular tissue. Greater capsular thickness was associated with an increased number of silicone particles and silicone-loaded macrophages in the peri-implant capsule. The histological classification introduced by Wilflingseder and co-workers takes into consideration this pathogenetic mechanism of inflammatory reaction which seems to be one of the major key factors in the development of capsular contracture.

Key words

Breast implants · capsular contracture · silicone particle · histological classification

und morphologischen Veränderungen, die bei einer Kapselfibrose auftreten, in vier Schweregraden wider. Beim Typ I liegt eine sehr dünne und nicht kontrakte Kapsel vor, was den „Idealzustand“ darstellt. Eine Kapsel bildet sich um jeden in den menschlichen Körper eingebrachten Fremdkörper. Dies wird zum Beispiel auch bei Herzschrittmachern oder implantierten Medikamentenpumpen beobachtet. Eine Kapselkontraktur liegt vor, wenn sich die Kapsel durch überschießende Bindegewebsbildung verhärtet und zusammenzieht [2, 13]. Die Typ-II- und Typ-III-Kapsel-fibrosen unterscheiden sich durch die Ab- oder Anwesenheit von Fremdkörperriesenzellen in der mittleren und innersten implantatnahen Schicht. Beim Typ IV liegt nach Wilflingseder und Mitarb. [27] eine zelluläre Entzündungsreaktion mit Fremdkörpergranulomen und Neovaskularisation vor. Eine ähnliche Klassifikation stellt die von Duranti und Mitarb. [5] dar, die zur Klassifikation der Fremdkörperreaktion im Gewebe nach Injektion von Füllersubstanzen verwendet wird. Auch hier ist die Anzahl der Riesenzellen und Fremdkörpergranulome ein entscheidendes Klassifikationskriterium.

Ziel unserer Studie war es, die histologischen Veränderungen der Implantatkapseln bei glattwandigen Brustimplantaten der vierten Generation (Mentor®) zu untersuchen und die Anwendbarkeit der Klassifikation nach Wilflingseder und Mitarb. als eine der möglichen histologischen Klassifikationen zu prüfen (Tab. 1). Die Zusammenhänge mit den klinischen Befunden wurden untersucht und die Korrelation der histologischen Klassifikation nach Wilflingseder und Mitarb. mit der klinischen Klassifikation nach Baker überprüft. Der Wissensstand über die entschlüsselten Pathomechanismen, die für eine vermehrte Kollagenablagerung verantwortlich sind, wurde dabei berücksichtigt [6–9, 15, 17–19, 23, 25].

Patienten und Methoden

In die prospektive Studie wurden 24 Patientinnen (Durchschnittsalter 40 ± 12 Jahre) mit einseitiger operativ behandlungsbedürftiger Kapselkontraktur nach beidseitiger Brustaugmenta-

Tab. 1 Baker- und Wilflingseder-Grade

Grad	Baker-Kriterien	Wilflingseder-Kriterien
I	Implantat nicht palpabel, Implantatkonturen nicht sichtbar	dünne, nicht kontrakte Kapsel
II	Implantat leicht verhärtet, Implantatkonturen nicht sichtbar	„konstriktive Fibrose“, keine Fremdkörperriesenzellen
III	Implantat eindeutig verhärtet, Implantatkonturen sichtbar	„konstriktive Fibrose“, Fremdkörperriesenzellen vorhanden
IV	Implantat stark verhärtet, Implantatdislokation und Deformierung der Brust	Entzündungszellen, Fremdkörpergranulome, Neo-Vaskularisation, Neurome möglich

tion mit glattwandigen Silikonimplantaten der vierten Generation mit hoch kohesivem Gel der Firma Mentor® aufgenommen. Bei keiner der Patientinnen ergab sich ein Hinweis auf Erkrankung aus dem autoimmunologischen Formenkreis (PCP, SLE u. a.) oder andere Bindegewebserkrankung.

Die Implantate wurden von demselben Operateur über einen inframammären Zugang subpektoral eingebracht. Nach Drainagezug am zweiten postoperativen Tag wurden die Patientinnen angewiesen, die Implantate mehrfach täglich zu bewegen, um möglichst das Implantatfach weit zu halten. Die Implantatgröße lag bei 150 bis 350 cm³. Das durchschnittliche Zeitintervall bis zur Implantatentfernung betrug 34 ± 11 Monate. Die Indikation zur Implantatentfernung war bei allen Patientinnen das Auftreten einer Kapselkontraktur. Die Patientinnen wurden präoperativ vom Operateur klinisch untersucht. Das jeweilige Baker-Stadium wurde festgelegt. Intraoperativ wurden von allen Kapseln Gewebeproben für die histologische und immunhistochemische Untersuchung entnommen. Ein Abstrich für die bakteriologische Untersuchung wurde ebenfalls abgenommen. Von allen Proben wurden Gefrierschnitte angefertigt. Für die immunhistochemische Untersuchung wurden von den Blöcken 4 µm dicke Schnitte angefertigt und am Objektträger angeschmolzen, getrocknet und bei -20°C gelagert. Die verwendeten monoklonalen Antikörper waren spezifisch für CD3, CD4, CD8, CD44, CD45, CD45RO, CD68, Smooth muscle actin (Dako, Glostrup).

Zusätzlich wurde bei einigen Schnitten, bei denen die Immunhistochemie keine optimalen Resultate erbrachte, die indirekte Immunfluoreszenz für Kollagen Typ I und III und Fibronectin angewandt. Für die konventionelle Histologie wurden die Paraffinblöcke in 4 µm dicke Scheiben geschnitten und mit Hämatoxylin-Eosin (HE), PAS und nach van Giesson gefärbt. Alle Untersuchungen wurden von einem Pathologen, der keine Informationen bezüglich des klinischen Ausprägungsgrades der Kapsel fibrose hatte, am Institut für Pathologie am Universitätsklinikum Regensburg durchgeführt.

Die Kapseldicke wurde an der dicksten Stelle in der Kapsel gemessen. Für die mikroskopische Untersuchung wurden mindestens sechs verschiedene Stellen der Kapsel untersucht. Die

mikroskopische Untersuchung der HE-Schnitte orientierte sich an folgenden Kriterien, wobei jeweils eine Graduierung von 1 bis 4 vorgenommen wurde:

1. Bestimmung des Alters der Kollagenfasern anhand der Zellkernanzahl, Zellkerngröße, Zytoplasmamorphologie;
2. Vorhandensein von Silikonmakro- und Silikonmikropartikeln;
3. Vorhandensein von Fremdkörperriesenzellen, Fremdkörpergranulomen;
4. Ausprägung der Entzündungsreaktion und Unterscheidung in akut/chronisch, Anzahl der Histiozyten und Makrophagen;
5. Lokalisation der Entzündung (herdförmig, diffus, perivaskulär, implantatnah);
6. Vorhandensein einer Synovialzellschicht;
7. Nachweis von Nekrosen, Verkalkungen, Einblutungen.

Danach wurde jedes Präparat entsprechend der Klassifikation von Wilflingseder und Mitarb. einem der vier Typen zugeordnet. Für die Korrelationsanalyse konnten nur die Daten von 23 Patientinnen verwendet werden, da bei einer Patientin mit zuletzt Baker-Grad IV mehrfache Implantatwechsel durchgeführt werden mussten. Das zugehörige histologische Präparat zeigte Wilflingseder-Grad I und stammte nach Analyse des Datensatzes von einem Kapselanteil, der nicht repräsentativ für die klinische Situation der Patientin war. Bei den Kapselproben handelte es sich wohl um frische Kapselanschnitte im Bereich der ehemaligen Kapsulotomiestellen. Nichtsdestotrotz wurde dieser Datensatz bei der Berechnung der prozentualen Verteilung der Scores in die Analyse inkludiert, um objektiv die Verteilung über das gesamte Kollektiv abzubilden.

Statistische Analyse

Die Daten zur Baker- und Wilflingseder-Skala werden als Median plus Perzentilen dargestellt. x_{25} ist die 25%-Perzentile und x_{75} die 75%-Perzentile. Die Korrelationsanalysen zwischen der Baker- und Wilflingseder-Skala beziehungsweise dem Gehalt an Silikonpartikeln und der Entzündungsreaktion wurden mittels des Spearman Rank Correlation Tests durchgeführt. Bei allen Ergebnissen wurden Werte von $p < 0,05$ als signifikant, Werte von $p \leq 0,001$ als hoch signifikant festgelegt und innerhalb dieser Arbeit mit einem beziehungsweise zwei Sternen markiert. Alle statistischen Tests wurden unter Zuhilfenahme von SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, USA) berechnet.

Ergebnisse

Der durchschnittliche Zeitraum bis zum Auftreten der Kapselkontraktur betrug 34 ± 11 Monate. Bei 14 von 24 Patientinnen (58,3%) war die Kapselkontraktur innerhalb der ersten elf Monate nach Implantation aufgetreten, bei vier Patientinnen (16,7%) innerhalb der ersten drei Jahre und bei sechs Patientinnen (25%) nach fünf Jahren (Abb. 1). Zwei Patientinnen (8,3%) hatten klinisch keine Zeichen einer Kapselverhärtung (Baker I). Die Indikation zur Kapsulektomie war bei ihnen aufgrund von Schmerzen und störendem Fremdkörpergefühl gestellt worden. Zehn Patientinnen (41,7%) hatten eine Fibrose Grad II nach Baker, neun Patientinnen (37,5%) eine Fibrose Grad III und drei Patientinnen (12,5%) eine Fibrose Grad IV (Abb. 2). Bei den Patientinnen mit



Abb. 1 Chronologie des Auftretens der Kapselkontraktur.

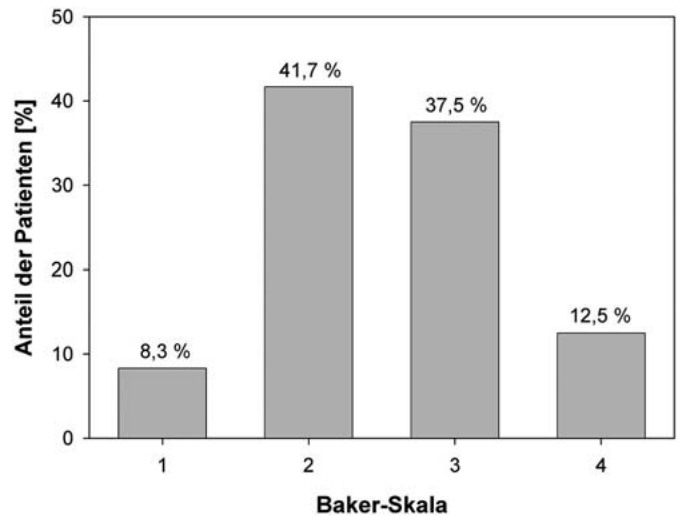


Abb. 2 Häufigkeitsverteilung der einzelnen Baker-Grade.

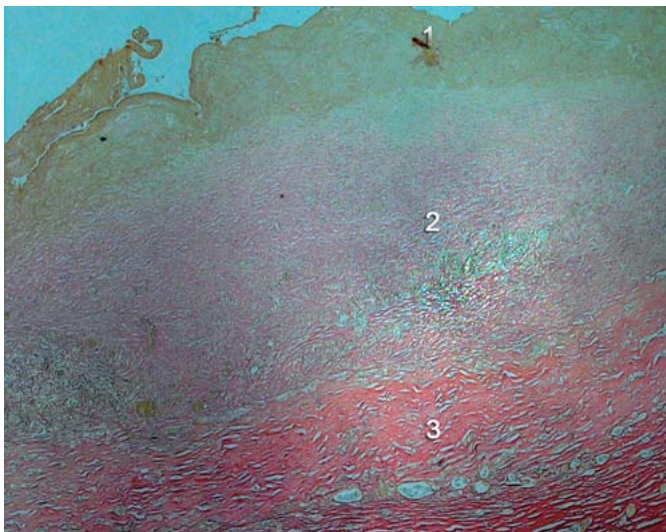


Abb. 3 Typische Dreischichtung der Implantatkapsel (Elastika-van-Giesson-Färbung, Vergrößerung 5 ×). (1) Innere, implantatnahe Schicht mit mesenchymalen Zellen (synoviaähnliche Metaplasie). (2) Mittlere Schicht mit lockerem Bindegewebe, Gefäßanschnitten und hoher Zellularität. (3) Äußere Schicht mit straffem Kollagengewebe.

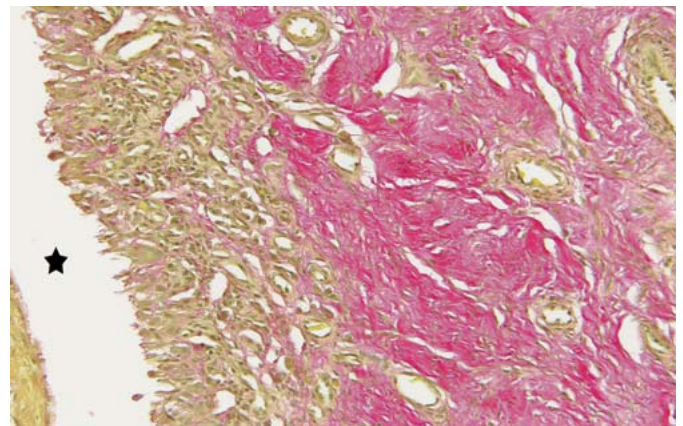


Abb. 4 Synoviale Metaplasie (Elastika-van-Giesson-Färbung, Vergrößerung 20 ×). Mesenchymale Zellen formen eine palisadenartige mehrschichtige Abgrenzung zum Implantat. (*) Implantathöhle.

Symptomen standen die Schmerzen (67%) im Vordergrund, gefolgt von einem Druck- und Spannungsgefühl (37,5%) und wesentlich seltener Fremdkörpergefühl (4,1%). Die meisten Patientinnen (67%) klagten über ein verstärktes Auftreten von Beschwerden in der Nacht. Fünf Patientinnen klagten über eine Bewegungseinschränkung im Schultergürtel und zwei gaben eine Sensibilitätsveränderung im Bereich der Areola an. Bei der Hälfte der Patientinnen lag eine Dislokation der Implantate nach kranial lateral vor. Von den intraoperativ entnommenen Abstrichen waren 19 ohne bakteriologischen Keimnachweis, zwei zeigten eine Anreicherung von *Propionibacterium acnes*, weitere zwei koagulasenegative Staphylokokken und ein Abstrich *Staphylococcus aureus*, Streptokokken und *Staphylococcus epidermidis*.

Alle Kapseln zeigten einen ähnlichen histologischen Aufbau in drei Schichten:

1. Eine innere, implantatnahe Schicht, ein- oder mehrschichtig mit Fibroblasten und Makrophagen und in einigen Fällen mit einer Pseudoepithelschicht (synoviaähnliche Metaplasie);
2. eine mittlere Schicht mit lockerem Bindegewebe und vermehrten Gefäßanschnitten und hoher Zellularität;
3. eine äußere Schicht mit straffem Kollagengewebe und der äußeren Gefäßschicht (Abb. 3).

Die Kapseldicke variierte von 1 mm bis 10 mm, mit einem Durchschnitt von 3 mm. Bei dem Präparat mit 10 mm Kapseldicke handelte es sich um eine Patientin mit viermaligem Implantatwechsel und rupturierter Implantathülle nach Anpralltrauma. Es bestand keine Korrelation zwischen dem Alter der Patientinnen bei Implantateinbringung, Liegezeit der Implantate und Ausprägungsgrad der Kapselkontraktur. Bei 15 Patientinnen (62,5%) fanden wir eine innere zum Implantat gerichtete palisadenähnliche Synovialzellschicht aus Makrophagen mit vereinzelt eingestreuten Riesenzellen und teilweiser Mehrschichtung (Abb. 4).

Eine Beziehung zwischen Implantatverweildauer und der Ausprägung der Synovialzellschicht bestand nicht. In einigen Präparaten zeigte sich auch implantatnah eine fibrinartige, azelluläre Grenzschicht aus amorphem eosinophilen Material mit unterschiedlicher Dicke. In vier Präparaten konnten Einblutungen gefunden werden, die an der inneren Kapselschicht lokalisiert waren. Zahlreiche dünnwandige Kapillarneubildungen, die von Entzündungszellen umgeben waren, fanden sich in der mittleren Schicht. In 41,4% lag eine akute Entzündungsreaktion vor, in 37,5% ein gemischtes Zellinfiltrat und in 91,6% eine chronische Entzündungsreaktion. Die Entzündungsreaktion wurde in vier Schweregrade unterteilt, wobei eine mittel- bis schwerwiegende inflammatorische Reaktion bei 23 Patientinnen (95,8%) vorgefunden wurde. Intrazelluläres Silikon in Makrophagen in Form von Mikropartikeln lag bei 16 Patientinnen (66,6%) vor. In 13 Präparaten (54,2%) wurden unterschiedlich große polygonale Hohlräume von herausgelösten Silikonpartikeln gesehen. Es lag eine vermehrte Anhäufung von Makrophagen und anderen mononukleären Zellen vor. Daneben gab es auch Anhäufungen von mehr rundlichen Hohlräumen durch herausgelöstes Silikon. Die Menge an Silikonpartikeln nahm mit Distanz zum Implantat deutlich ab.

Sowohl der Baker-Score ($r = 0,687$, $n = 23$, $p \leq 0,001$) als auch der Wilflingseder-Score ($r = 0,784$, $n = 23$, $p \leq 0,001$) zeigten eine signifikante positive Korrelation mit dem Gehalt an Silikonpartikeln (Abb. 5A). Demgegenüber zeigte nur der Wilflingseder-Score ($r = 0,563$, $n = 23$, $p < 0,05$), nicht aber der Baker-Score ($r = 0,388$, $n = 23$, $p = 0,0662$) eine signifikante positive Korrelation mit dem Ausmaß der Entzündungsreaktion. Es bestand darüber hinaus eine positive Korrelation zwischen der Menge an Silikonpartikeln und dem Ausprägungsgrad der Entzündungsreaktion ($r = 0,489$, $n = 23$, $p < 0,05$) (Abb. 5B). Dadurch lässt sich der Kausalzusammenhang folgendermaßen beschreiben: Ein steigender Gehalt an Silikonpartikeln geht mit stärkeren inflammatorischen Prozessen einher. Der Gehalt an Silikonpartikeln korreliert wiederum sowohl mit dem Baker- als auch mit dem Wilflingseder-Score, wobei eine etwas stärkere Korrelation mit dem Wilflingseder-Score vorliegt. Des Weiteren korreliert auch nur der Wilflingseder-Score direkt mit dem Ausmaß der Entzündungsreaktion, während für den Baker-Score nur indirekt über den Gehalt an Silikonpartikeln eine Korrelation hergestellt werden kann.

In einigen Präparaten konnten perivaskulär aktivierte CD4+-Zellen nachgewiesen werden. Viele davon exprimierten den Aktivitätsmarker CD25 und CD45RO. Besonders hoch war der Anteil bei zwei Patientinnen mit Kapselkontraktur nach mehr als fünf Jahren.

Insgesamt nahm die Zellularität von der inneren zur äußeren Schicht hin ab, wobei die äußerste, implantatferne Schicht eine geringe Zellzahl und vorwiegend kollagene Fasern aufwies. Die Anordnung der Kollagenfasern war vorwiegend parallel zur Kapsel orientiert. Prokollagen Typ I und Prokollagen Typ III, die Vorläufer für Typ-I- und Typ-III-Kollagen, waren gehäuft in Kapseln mit kurzer Implantationsdauer. Zahlreiche spindelförmige Zellen, die im Zytoplasma Actin-Bündel enthielten, die morphologisch die Kriterien von Myofibroblasten aufwiesen, konnten nachgewiesen werden.

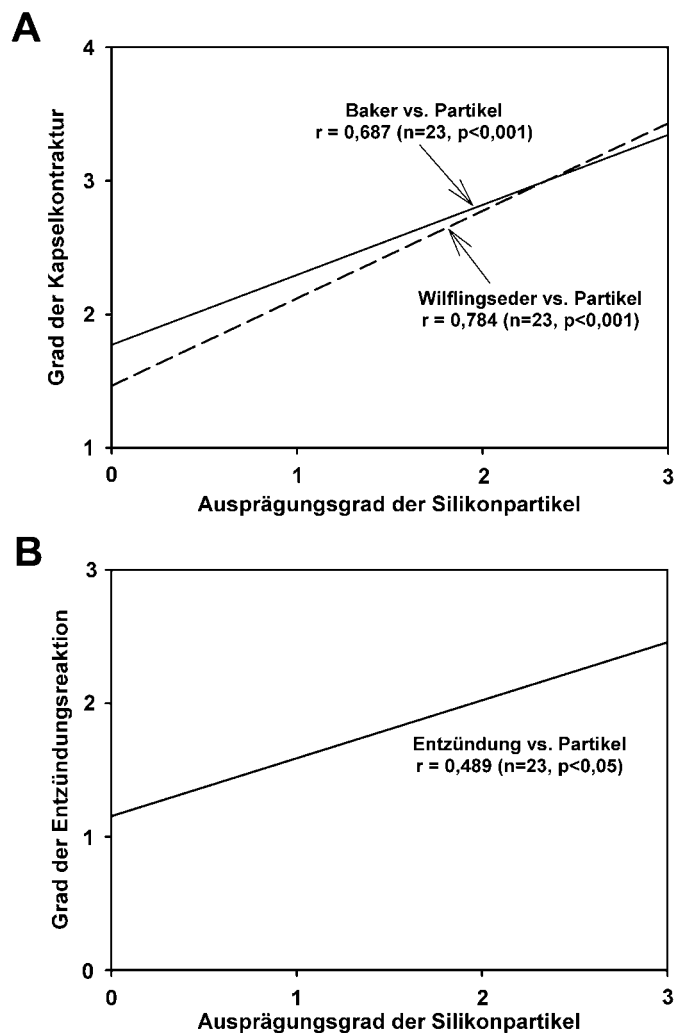


Abb. 5A und B Korrelation von Baker- und Wilflingseder-Graden mit der Menge an Silikonpartikeln (A) sowie Zusammenhang von Entzündungsreaktion und Menge an Silikonpartikeln (B). Die Menge an Silikonpartikeln korreliert mit dem Baker-Grad ($r = 0,687$, $n = 23$, $p \leq 0,001$) und dem Wilflingseder-Grad ($r = 0,784$, $n = 23$, $p \leq 0,001$). Darüber hinaus zeigt sich eine signifikante Korrelation von Entzündung und Silikonpartikelanteil ($r = 0,489$, $n = 23$, $p < 0,05$).

Vereinzelt fanden wir in der äußersten Schicht neben Nervenanschnitten auch Neuromanschnitte.

Schlussendlich klassifizierten wir die einzelnen Präparate nach der histologischen Klassifikation nach Wilflingseder und Mitarb. Bei sechs Präparaten (25%) lag eine Kontraktur Typ II, bei elf Präparaten (45,8%) eine Kontraktur Typ III und bei einem Präparat eine Typ-IV-Kontraktur (4,2%) vor (Abb. 6). Vergleicht man die Verteilung der Grade in der Baker- und der Wilflingseder-Klassifikation, so erhält man für die Baker-Grade einen Median von 2,5 ($x_{25} = 2$, $x_{75} = 3$) und für die Wilflingseder-Grade ebenfalls einen von 2,5 ($x_{25} = 1,25$, $x_{75} = 3$) (Abb. 7).

Abschließend wurden die nach Wilflingseder und Mitarb. klassifizierten histologischen Befunde mit den klinischen nach Baker klassifizierten Befunden verglichen. Dabei zeigte sich eine hochsignifikante lineare Korrelation ($r = 0,797$, $n = 23$, $p \leq 0,001$).

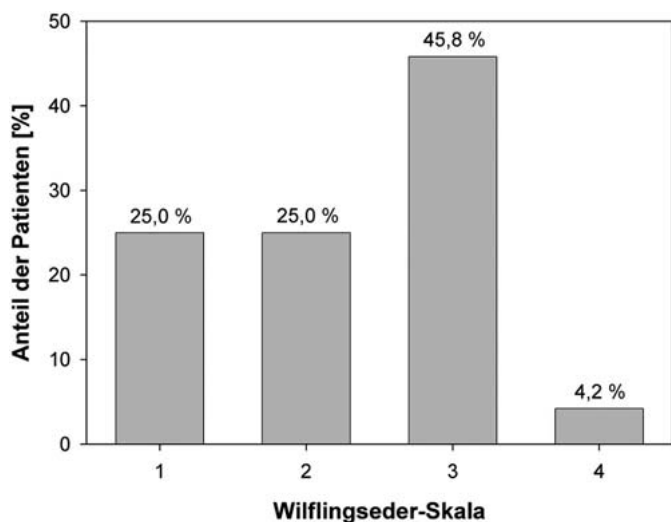


Abb. 6 Häufigkeitsverteilung der einzelnen Wilflingseder-Grade.

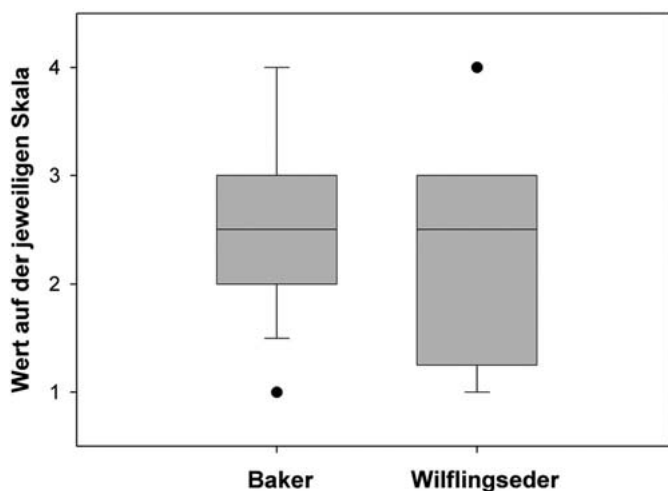


Abb. 7 Vergleich der Baker- und Wilflingseder-Grade.

Diskussion

Die Kapsel­fibrose stellt bei Brustimplantaten das Hauptrisiko für Revisionseingriffe nach ästhetischer Brustaugmentation dar [12, 13]. Henriksen und Mitarb. [13] untersuchten 2277 Frauen nach ästhetischer Brustaugmentation und fanden dabei, dass es bei 561 von 4548 Implantaten (12%) zu Komplikationen kam. Die häufigste Indikation zur chirurgischen Revision war in 52 Fällen (38%) eine Asymmetrie und ungünstige Platzierung des Implantates. An zweiter Stelle lag mit 29 Fällen (21%) die Kapselkontraktur, gefolgt von 17 Fällen (12,5%) mit Deformierungen infolge Brustptose. In 15 Fällen (11%) lag ein Hämatom vor, in 11 (8%) ein Infekt und bei nur fünf Patienten (3,7%) waren anhaltende Schmerzen die Indikation zur Revision.

In Übereinstimmung mit anderen Studien sahen wir, dass die Fibrose und Kapselkontraktur bei Brustimplantaten ein sehr dynamischer Prozess ist, der unabhängig vom Patientenalter und der Liegezeit der Implantate ist. Bei über der Hälfte der Patientinnen trat die Kapselkontraktur innerhalb des ersten Jahres auf [3, 7, 10, 12, 13, 28]. Einen Zusammenhang zwischen dem Ausprä-

gungsgrad der Kapselkontraktur und der Liegezeit fanden wir im Gegensatz zu Peters und Mitarb. [20] nicht. So sahen wir Patienten mit Baker-Grad-IV-Kapselkontrakturen bereits nach wenigen Monaten. In den meisten Fällen entwickelte sich bei unserem Patientengut eine Kapselkontraktur in den ersten Monaten nach Implantation. Es ist jedoch auch möglich, dass eine Kontraktur erst nach mehreren Jahren auftritt. Die Ursachen hierfür sind unklar [10, 12, 21, 28].

Bei zwei Patientinnen in unserer Studie, bei denen die Kapsel­fibrose nach vier Jahren auftrat, konnte in der Anamnese kurz vor Auftreten der Kontraktur eine Zahninfektion und im anderen Fall ein schwerer grippaler Infekt gefunden werden. Bei der Patientin mit der Wurzelinfektion ergab auch der Abstrich aus der Implantatkapsel eine Infektion mit *Staphylococcus aureus*, Streptokokken und *Staphylococcus epidermidis*. In beiden Fällen konnten wir in der Immunhistochemie aktivierte CD4+-Zellen in der innersten Kapselschicht finden. Es ist möglich, dass es durch eine bakterielle Streuung aus dem Zahnfokus zu einer erhöhten Keimbeseidelung im Periimplantatgewebe gekommen ist und, analog zu den Befunden anderer Autoren, darüber eine Kapselkontraktur ausgelöst wurde [19, 28]. In einer anderen Studie konnten wir zeigen, dass erhöhte Serumhyaluronan-Spiegel mit einer erhöhten Kapselkontraktur korrelieren [21]. Hyaluronan umkleidet ebenso einzelne Bakterien wie Streptokokkenstämme und schützt diese vor körpereigenen, die Bakterien lysierenden Enzymen. Analog zu Pajkos und Mitarb. [19] erachten wir eine Antibiotikaprophylaxe beim Einbringen der Brustimplantate als sinnvoll.

Die Anwesenheit von aktivierten CD4+-Zellen wirft auch die Frage auf, ob es sich nicht etwa um ein „antigenes Mimicry“ zwischen dem Virusantigen und den Silikonpartikeln in der Kapsel handelt. In Übereinstimmung mit Wolfram und Mitarb. [28] denken wir, dass es unklar ist, ob die aktivierten Lymphozyten gegen das Silikon, gegen Neopitope oder alterierte körpereigene Proteine reagieren und ob es sich bei der Reaktion um eine Fremdkörperreaktion oder doch um eine spezifische T-zellabhängige Immunreaktion handelt. Wolfram und Mitarb. [28] fanden ebenso eine Anreicherung von dendritischen Zellen (CD1a/CD208+) und aktivierten CD4+-Zellen im implantatnahen Gewebe.

Bezüglich der Ursachen und des Pathomechanismus der Kapselkontraktur bei Brustimplantaten gibt es verschiedene Theorien, die zumeist als zentralen Mechanismus die Ausbildung einer Entzündungsreaktion mit Induktion einer verstärkten Fibrosierung und Kapselschrumpfung beschreiben [2, 6, 9, 17, 18, 28]. Als potenzielle Auslöser der Entzündungsreaktion werden die Fremdkörperreaktion oder eine periprothetische Bakterienkontamination diskutiert. Hinsichtlich der Fremdkörperreaktion sind die Meinungen noch kontrovers, ob es sich um eine unspezifische Reaktion des Körpers handelt oder um eine spezifische Aktivierung der Immunabwehr [14, 23, 28], ob die Implantatoberfläche und/oder ihre Abriebpartikel die Reaktion auslösen [16, 17], oder ob die Implantatfüllung entscheidend ist [7, 10], die durch Leckage oder „bleeding“ mit dem Körpergewebe in Kontakt kommt.

Eine Metaanalyse über die Entstehung von Autoimmunphänomenen durch Brustimplantate kam zu dem Schluss, dass kein nachweisbarer Zusammenhang zwischen Silikonimplantaten und Autoimmunerkrankungen besteht [11]. Das Gegenteil konnte jedoch bisher auch nicht bewiesen werden, und aktuelle Studien weisen auf eine spezifische T-zellabhängige Immunreaktion hin [28].

Auch hinsichtlich der einzelnen Faktoren, die diese Fremdkörperreaktion beeinflussen, liegen zumeist nicht eindeutige Daten vor. Der Einfluss der Oberflächenbeschaffenheit (texturiert/glatt), die Oberflächenumhüllung (Polyurethan), die Implantatfüllung (Kochsalz/Silikon), der Zugangsweg der Implantateinbringung (inframammär, axillär, peri- oder transareolär) und die Implantatplatzierung (subglandulär, submuskulär, subfaszial) wird in verschiedenen Studien kontrovers diskutiert [4, 7, 10, 12, 13, 26]. Während nach Einfuhr der texturierten Implantate mehrere Studien einen Vorteil dieser Implantate zeigten, kann dieser in Langzeitstudien mit glattwandigen Implantaten und frühzeitiger Implantatmassage nicht mehr bestätigt werden [4, 12]. Auch der Einfluss der Implantatfüllungen (Kochsalz oder Silikon) wird in den einzelnen Studien kontrovers dargestellt [10, 12]. Es muss hier auch berücksichtigt werden, dass Silikonimplantate seit ihrer Einführung ständig weiterentwickelt wurden und Vergleiche zwischen Implantaten verschiedener Generationen nicht möglich sind. Langzeitstudien hinsichtlich der letzten Implantatgeneration mit hoch kohesivem Gel gibt es nicht. Die meisten Studien beziehen sich auf die älteren Implantate. Zudem verwendet jede Implantatfirma eine eigene Zusammensetzung. Verschiedene Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen subklinischer Infektion und Kapselkontraktur [3, 12, 13, 19]. Bei dem zumeist nachgewiesenen Keim handelt es sich um *Staphylococcus epidermidis*. Pajkos und Mitarb. [19] berichteten über die Ausbildung eines Biofilms vom *Staphylococcus epidermidis* über dem Implantat, der die Ursache für eine chronische Irritation und Entzündungsreaktion sein könnte. Mit dieser subklinischen Infektionstheorie könnte man auch die höhere Kapselkontrakturnrate bei subglandulär eingebrachten Silikonimplantaten erklären, da diese in engerem Kontakt mit den Drüsengängen sind. Diese enthalten in bis zu 90% der Fälle Keime. Eine prophylaktische intraoperative Antibiotikungabe und ein sorgfältiges Einbringen des Implantates unter Vermeidung von Hautkontakten werden allgemein empfohlen [19, 21].

Postoperative Serome und/oder Hämatome führen häufig zu einer verstärkten Entzündungsreaktion und so zur Kapselkontraktur [12]. Zusätzlich besteht hier immer auch die Gefahr einer erhöhten Bakterienkontamination.

In unseren histologischen Schnitten zeigten sämtliche Kapseln eine Dreischichtung im Aufbau, wobei in 23 Kapselproben vor allem in der mittleren Schicht ein besonders hoher Anteil an Entzündungszellen und Gefäßanschnitten gefunden wurde.

In 67% fanden wir in unseren histologischen Schnitten Makrophagen mit herausgelösten Silikonvakuolen und in 54% unterschiedlich große Hohlräume von herausgelösten Silikonpartikeln im Kapselgewebe. Es ist erstaunlich, dass auch bei alleiniger Verwendung von Implantaten der vierten Generation ein so hoher Anteil an Silikonpartikeln im Kapselgewebe und den Makropha-

gen festzustellen ist. Nach Angabe der Implantatfirmen wird ein Gelbleeding oder ein Gelaustritt nach Implantatleckage ausgeschlossen. Dies wirft die Frage auf, ob es sich bei den Silikonpartikeln hauptsächlich um Abriebpartikel aus der Implantatoberfläche handelt. In den histologischen Schnitten ist eine Unterscheidung nicht möglich. Man kann jedoch annehmen, dass es sich bei den polygonalen Partikeln wohl eher um Abriebpartikel der Oberfläche handelt, während die tropfenförmigen Hohlräume wohl durch Gelaustritt oder enzymatische Andauung der Silikonpartikel entstanden sein könnten. Grundsätzlich stellt sich in diesem Zusammenhang die Frage, ob nicht die Implantatoberfläche der entscheidende Einflussfaktor für die Kapselkontraktur ist.

Mikuz und Mitarb. [17] aus der Gruppe von Wilflingseder [27] stellten schon 1983 die Hypothese auf, dass das so genannte „bleeding“ nicht der entscheidende Faktor für die Kapselbildung sei. Sie untersuchten 93 kochsalzgefüllte und 65 silikongefüllte Implantate und konnten, ähnlich wie Lilla und Vistnes [16], keine Abhängigkeit der Kapselbildung von der Implantatfüllung beobachten. Möglicherweise ist die Implantatoberfläche mit ihren ungeschützten Si-OH-Gruppen, die den Körperenzymen ausgesetzt sind, entscheidend. Sergott und Mitarb. [23] diskutieren in diesem Zusammenhang ein Abschliffen von SiO₂ von der Implantatoberfläche und die Umwandlung von Silikon zu SiO₂ (durch die Nikotinamidadenin-Dinukleotidphosphatase [NADP] in Makrophagen) als die Immunantwort auslösendes Ereignis. In diesem Zusammenhang ist auch erstaunlich, dass polyurethanbeschichtete Implantate eine extrem niedrige Kapselbildungsrate von 0,98% haben [26]. Diese Implantate nehmen eine Sonderstellung, wobei die feinen Verzweigungen des Polyurethanschaumstoffmantels vollständig in faserreiches Granulationsgewebe inkorporiert werden, ähnlich wie wir es von den Gefäßprothesen kennen, und so eine ideale Angriffsfläche für die resorbierende Entzündungsreaktion mit progressiver Degradation des Polyurethanschaumes bieten. Das Bindegewebslager ist dementsprechend stärkergradig von lympho-histiozytären Infiltraten durchsetzt als dasjenige von polyurethanfreien Implantaten. Die jahrelange Diskussion um die karzinogene Wirkung des Polyurethanabbauprodukts 2,4-Toluendiamin wurde durch eine Risikobewertung der US-Gesundheitsbehörden 1991 beendet. Wäre nur der Implantatinhalt verantwortlich, so müssten die Silikonimplantate der letzten Generation, bei denen nach Firmenangabe kein „bleeding“ oder Silikonaustritt, auch nicht nach Oberflächenschädigung, auftreten soll, eine sehr niedrige Kapselbildungsrate aufweisen.

In den Arbeiten von Wilflingseder und Mitarb. [17, 27] spielen die silikonbeladenen Makrophagen eine zentrale Rolle, die eine Stimulation der Fibroblasten bewirken und so zur Kapselkontraktur beitragen. In Kontrast dazu steht eine Studie von Garrido und Mitarb. [8], die den Silikongehalt im Kapselgewebe von 13 Patientinnen mittels Spektroskopie quantifizierten und dabei keine Korrelation zwischen der Menge an PDMS (Polydimethylsiloxan) und dem Schweregrad der Kapselbildung fanden. Aktuelle Studien von Tavazzani und Mitarb. [25] zeigen hingegen, dass Makrophagen in Kultur durch Silikone zur erhöhten IL-1 Produktion stimuliert werden können. IL-1 ist ein pro-inflammatorisches Zytokin, das eine wichtige Rolle in der Proliferation, Proteinsynthese und Fibroblastenreifung hat. Tavazzani und Mitarb. neh-

men an, dass die hohen Spiegel an IL-1 *in vitro* auch *in vivo* für die Kapselkontraktur entscheidend sein könnten. Andere Autoren [15,18] haben hohe Spiegel an TGF- β im Kapselgewebe gefunden und einzelne Autoren konnten zeigen, dass Faktoren wie Infektionen oder mechanische Einwirkungen zu einer erhöhten TGF- β -Sekretion führen. Es ist hinreichend bekannt, dass Zytokine, insbesondere der Transforming Growth Factor- β (TGF- β), wichtige Mediatoren im Fibrosierungsprozess darstellen. TGF- β spielt eine multifunktionelle Rolle im Bereich der Entzündungsreaktion, Proliferation und Wundheilung. Hohe Spiegel wurden bei Erkrankungen mit erhöhter Fibrosierung und auch bei der Kapselkontraktur gefunden [6,15,18].

Die Effektivität der Wachstumsfaktoren hängt von zytokinspezifischen Rezeptoren ab, die größtenteils durch Tyrosinkinase und/oder durch eine protoonkogene Transkription die Zellen aktivieren. Die Folge der Stimulation von intrazellulären Signalwegen durch Wachstumsfaktoren (PDGF, TGF- β) ist die Transkription von Activatorprotein-1. Hohe Expression von diesen Genen hat eine erhöhte Produktion extrazellulärer Matrixproteine (zum Beispiel Kollagen) zur Folge. Entsprechend fanden wir in unserer Arbeitsgruppe, dass in chronischen Entzündungsreaktionen IL-13 die Produktion von TGF- β induziert und konsekutiv zur Produktion von extrazellulärer Matrix führt. Activatorprotein-1 spielt in dieser Interaktion eine zentrale Rolle [7].

Olbrich und Mitarb. [18] fanden, dass Halofuginone ein Typ-I-Kollagensyntheseinhibitor mit der SMAD3-Phosphorylierung in der TGF- β -Signaltransduktion interferiert und zu einer deutlichen Suppression in der Kollagen-I-Genexpression und Sekretion führt. Ruiz-de-Erenchun und Mitarb. [22] fanden in Tierversuchen mit Ratten, dass das TGF- β 1-Inhibitor-Peptid, verabreicht in einer Matrix mit Tetraglyceroldipalmitat, eine signifikante Reduktion der Fibrose um submuskulär und subkutan eingebrachte Silikonimplantate bewirkt.

In unseren histologischen Schnitten war die implantatferne Kapselschicht gering mit Zellen infiltriert und die Kollagenfasern waren zumeist parallel zur Kapseloberfläche orientiert. Auch andere Studien mit glatten Implantaten zeigen eine solche Kollagenfaserorientierung im Gegensatz zu Implantaten mit texturierter Oberfläche [4,7,9,10]. Immunhistochemische Färbungen zeigten einen hohen Anteil an Myofibroblasten. Baker und Mitarb. [2] fanden im Rahmen von *in vitro* Untersuchungen an Kapselgewebe einen Zusammenhang zwischen signifikanter Kapselrelaxation bei Zugabe von Papaverin, einem Muskelrelaxans und bekräftigten die zentrale Rolle der Myofibroblasten für die Kapselkontraktur. Wir konnten zeigen, dass die Expression von Prokollagen, dem Kollagenprekursor, mit der Fibroseaktivität korreliert. In einer kürzlich publizierten Studie konnten wir eine positive Korrelation zwischen dem Serumspiegel von Hyaluronan, einem für die Leberfibrose anerkannten Fibroseparameter und dem Schweregrad der Kapsel-fibrose feststellen, während für die Serumspiegel von PIIINP, dem aminoterminalen Propeptid für Prokollagen Typ III, keine Korrelation bestand [21].

In 15 Patientinnen fanden wir eine innere Synovialzellschicht. Die genaue Bedeutung dieser auch von anderen Autoren beschriebenen Schicht ist nicht geklärt [7,17,28,29]. Das Vorhandensein einer synoviaähnlichen Membran auch an der Knochen-

Zement-Grenze von Hüftprothesen lässt darauf schließen, dass das Gleiten von Implantaten in ihrem Lager zur Ausbildung eines solchen Synoviums führt. Elektronenmikroskopische Untersuchungen erbrachten Hinweise auf eine Sekretions- und Phagozytoseaktivität der Synovialzellen. Friemann und Mitarb. [7] konnten zeigen, dass diese Schicht überwiegend aus Vimentin-positiven Mesenchymzellen zusammengesetzt ist. Der Proliferationsindex dieser Zellen ist bei längerer Liegedauer der Implantate deutlich rückläufig. Nach Friemann und Mitarb. [7] kann der Befund einer so genannten synovialen Metaplasie als Reparationsphase einer primär exsudativ-fibrinösen Entzündungsreaktion aufgefasst werden. Im Vergleich mit anderen Autoren lag bei uns bei wesentlich mehr Patientinnen eine solche Schicht vor [7,9,20]. Möglicherweise trägt die frühzeitige Implantatbewegung, zu der wir die Patientinnen animieren, dazu bei. So fanden Yeoh und Mitarb. [29] bei fester Verankerung von Prothesen im Körpergewebe keine Synovialzellschicht.

Im Gegensatz zu anderen Studien lagen bei uns keine Verkalkungen im Kapselgewebe vor, was sich auch zum Teil durch den kurzen Implantationszeitraum erklären lässt [20]. Eine Kalzifizierung ist meist erst nach mehreren Jahren zu erwarten.

Literatur

- Alfano C, Mazzocchi M, Scuderi N: Mammary compliance: An objective measurement of capsular contracture. *Aesthetic Plast Surg* 2004; 28: 75 – 79
- Baker Jr JL, Chandler ML, LeVier RR: Occurrence and activity of myofibroblasts in human capsular tissue surrounding mammary implants. *Plast Reconstr Surg* 1981; 68: 905 – 912
- Benediktsson K, Perbeck L: Capsular contracture around saline-filled and textured subcutaneously-placed implants in irradiated and non-irradiated breast cancer patients: Five years of monitoring of a prospective trial. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2006; 59: 27 – 34
- Camirand A, Doucet J: Breast augmentation: Teaching our patients how compression can help prevent capsular contracture. *Aesthetic Plast Surg* 2000; 24: 221 – 226
- Duranti F, Salti G, Bovani B, Calandra M, Rosati ML: Injectable hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation. A clinical and histological study. *Dermatol Surg* 1998; 24: 1317 – 1325
- Fichtner-Feigl S, Strober W, Kawakami K, Puri RK, Kitani A: IL-13 signaling through the IL-13alpha(2) receptor is involved in induction of TGF-beta(1) production and fibrosis. *Nat Med* 2006; 12: 99 – 106
- Friemann J, Bauer M, Golz B, Rombeck N, Hohn D, Erbs G, Steinau HU, Olbrich RR: Physiologic and pathologic patterns of reaction to silicone breast implants. *Zentralbl Chir* 1997; 122: 551 – 564
- Garrido L, Young VL: Analysis of periprosthetic capsular tissue from women with silicone breast implants by magic-angle spinning NMR. *Magn Reson Med* 1999; 42: 436 – 441
- Gayou RM: A histological comparison of contracted and non-contracted capsules around silicone breast implants. *Plast Reconstr Surg* 1979; 63: 700 – 707
- Gylbert L, Asplund O, Jurell G: Capsular contracture after breast reconstruction with silicone and saline-filled implants: A 6-year follow-up. *Plast Reconstr Surg* 1990; 86: 809 – 811
- Janowsky EC, Kupper LL, Hulka BS: Meta-analyses of the relation between silicone breast implants and the risk of connective-tissue diseases. *N Engl J Med* 2000; 342: 781 – 790
- Handel N, Cordray T, Gutierrez J, Jensen JA: A long-term study of outcomes, complications, and patient satisfaction with breast implants. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117: 757 – 767
- Henriksen TF, Fryzek JP, Holmich LR, McLaughlin JK, Kjoller K, Hoyer AP, Olsen JH, Friis S: Surgical intervention and capsular contracture after breast augmentation: A prospective study of risk factors. *Ann Plast Surg* 2005; 54: 343 – 351

- ¹⁴ Kamel M, Protzner K, Fornasier V, Peter W, Smith D, Ibanez D: The peri-implant breast capsule: An immunophenotypic study of capsules taken at explantation surgery. *J Biomed Mater Res* 2001; 58: 88–96
- ¹⁵ Kuhn A, Singh S, Smith PD et al.: Periprosthetic breast capsules contain the fibrogenic cytokines TGF-beta1 and TGF-beta2, suggesting possible new treatment approaches. *Ann Plast Surg* 2000; 44: 387–391
- ¹⁶ Lilla JA, Vistnes LM: Long-term study of reactions to various silicone breast implants in rabbits. *Plast Reconstr Surg* 1976; 57: 637–649
- ¹⁷ Mikuz G, Hoinkes G, Propst A, Wilflingseder P: Tissue reactions with silicone rubber implants (morphological, microchemical, and clinical investigations in humans and laboratory animals). In: Hastings GW, Ducheyne P (Eds): *Macromolecular Biomaterials*. Boca Raton, Florida: CRC Press, 1983: 239–249
- ¹⁸ Olbrich KC, Meade R, Bruno W, Heller L, Klitzman B, Levin LS: Halofuginone inhibits collagen deposition in fibrous capsules around implants. *Ann Plast Surg* 2005; 54: 293–296
- ¹⁹ Pajkos A, Deva AK, Vickery K, Cope C, Chang L, Cossart YE: Detection of subclinical infection in significant breast implant capsules. *Plast Reconstr Surg* 2003; 111: 1605–1611
- ²⁰ Peters WJ, Pritzker K, Smith D: Capsular calcification associated with silicone breast implants: Incidence, determinants, and characterization. *Ann Plast Surg* 1998; 41: 348–352
- ²¹ Prantl L, Pöppl N, Horvat N, Heine N, Eisenmann-Klein M: Serologic and histologic findings in patients with capsular contracture after breast augmentation with smooth silicone gel implants: Is serum Hyaluronan a potential predictor? *Aesthetic Plast Surg* 2005; 29: 510–518
- ²² Ruiz-de-Erenchun R, Dotor de las Herreras J, Hontanilla B: Use of the transforming growth factor- β 1 inhibitor peptide in periprosthetic capsular fibrosis: Experimental model with tetraglycerol dipalmitate. *Plast Reconstr Surg* 2005; 116: 1370–1378
- ²³ Sergott TJ, Limoli JP, Baldwin CM, Laub DR: Human adjuvant disease, possible autoimmune disease after silicone implantation. *Plast Reconstr Surg* 1986; 78: 104–111
- ²⁴ Spear SL, Baker Jr JL: Classification of capsular contracture after prosthetic breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1995; 96: 1119–1123
- ²⁵ Tavazzani F, Xing S, Waddell JE, Smith D, Boynton EL: In vitro interaction between silicone gel and human monocyte-macrophages. *J Biomed Mater Res A* 2005; 72: 161–167
- ²⁶ Vazquez B, Given KS, Houston GC: Breast augmentation: Review of subglandular and submuscular implantation. *Aesthetic Plast Surg* 1987; 11: 101–105
- ²⁷ Wilflingseder P, Hoinkes G, Mikuz G: Tissue reactions from silicone implant in augmentation mammoplasties. *Minerva Chir* 1983; 38: 877–880
- ²⁸ Wolfram D, Rainer C, Niederegger H, Piza H, Wick G: Cellular and molecular composition of fibrous capsules formed around silicone breast implants with special focus on local immune reactions. *J Autoimmun* 2004; 23: 81–91
- ²⁹ Yeoh G, Russell P, Jenkins E: Spectrum of histological changes reactive to prosthetic breast implants: A clinopathological study of 84 patients. *Pathology* 1996; 28: 232–235