

Tierärztliche Hochschule Hannover

**Anwendung von Goldimplantaten zur Schmerztherapie  
bei der kaninen Hüftgelenkdysplasie: Eine Übersicht zu Methode, Wirkmechanismus  
und Wirksamkeit der Golddrahtimplantation**

INAUGURAL – DISSERTATION  
Zur Erlangung des Grades  
einer Doktorin der Veterinärmedizin  
– Doctor medicinae veterinariae –  
( Dr. med. vet. )

vorgelegt von  
Andrea Deisenroth  
Dortmund

Hannover 2014

Wissenschaftliche Betreuung:

Prof. Dr. I. Nolte, Klinik für Kleintiere  
PD Dr. P. Wefstaedt, Klinik für Kleintiere

1. Gutachter:

PD Dr. P. Wefstaedt

2. Gutachter

Prof. Dr. M. Kietzmann

Tag der mündlichen Prüfung:

3. Juni 2014

*Meiner Familie*



Teile dieser Arbeit wurden in folgenden Zeitschriften veröffentlicht

- Tierärztliche Praxis Ausgabe Kleintiere 2013; 41 (K): 107-116

**Anwendung von Goldimplantaten zur Schmerztherapie bei kaniner Hüftgelenkdysplasie - eine Literaturübersicht.**

**Teil I – Hintergründe und Stand der Forschung zu Effekten nach Implantation von Gold in Gewebe**

Use of gold implants for pain related to canine hip dysplasia- a review.

Part 1: Background and current state of research regarding the effects of implanting gold in tissue

A. Deisenroth, I. Nolte, P. Wefstaedt

- Tierärztliche Praxis Ausgabe Kleintiere 2013; 41 (K): 244-254

**Anwendung von Goldimplantaten zur Schmerztherapie bei kaniner Hüftgelenkdysplasie - eine Literaturübersicht.**

**Teil II - Klinische Studien und Fallberichte**

Use of gold implants as a treatment of pain related to canine hip dysplasia- a review.

Part 2: Clinical trials and case reports

A. Deisenroth, I. Nolte, P. Wefstaedt



# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>III</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Manuskript I.....</b>	<b>5</b>
2.1 Zusammenfassung.....	6
2.2 Summary.....	7
2.3 Einleitung.....	8
2.4 Material und Methoden.....	8
2.5 Geschichte der Goldimplantation.....	9
2.6 Technik der Goldimplantation.....	11
2.6.1 Implantation von Gold nach den Prinzipien der TCM.....	12
2.6.2 Erklärungsansätze akupunkturbedingter Analgesie“.....	13
2.6.3 Goldimplantation nach der „Wiener Methode“.....	14
2.6.4 Implantation ausgehend von einer Eigenwirkung des Goldes.....	15
2.7 Wirkmechanismus und Biokompatibilität von Goldimplantaten.....	15
2.7.1 Nachweis der in vivo und in vitro Freisetzung von Goldionen aus Goldimplantaten.....	17
2.7.2 Effekte nach Freisetzung von Goldionen aus Goldsalzen.....	20
2.7.3 Effekte nach Freisetzung von Goldionen aus Goldimplantaten.....	21
2.7.4 Untersuchungen zu unerwünschten Reaktionen nach Implantation von Gold in Gewebe.....	23
2.8 Diskussion.....	24
2.9 Fazit für die Praxis.....	27
2.10 Literaturverzeichnis.....	29
<b>3 Manuskript II.....</b>	<b>34</b>
3.1 Zusammenfassung.....	35
3.2 Summary.....	35
3.3 Einleitung.....	37
3.3.1 Einsatzgebiete und Technik der Goldimplantation.....	37

## Inhaltsverzeichnis

3.3.2	Zur Geschichte der Goldimplantation .....	38
3.3.3	Ziel der Übersichtsarbeit .....	39
3.4	Material und Methoden .....	39
3.5	Aufbau und Ergebnisse der Studien und Fallberichte .....	41
3.5.1	Durkes 1992 .....	41
3.5.2	Klitsgaard 1996 .....	41
3.5.3	Schulze 2001 .....	42
3.5.4	Hjelm-Björkman et al. 2001 .....	42
3.5.5	Bolliger et al. 2002 .....	44
3.5.6	Jaeger et al. 2005–2007 .....	45
3.5.7	Fallberichte (23, 38, 39) .....	47
3.6	Ortsständigkeit der Implantate, mögliche Nebenwirkungen und Einschränkungen im Hinblick auf weitere diagnostische Maßnahmen (MRT) .....	48
3.7	Diskussion .....	49
3.7.1	Unterschiede zwischen EbL-II/III- und EbL-IV-Studien .....	50
3.7.2	Beurteilung des Placeboeffekts .....	51
3.7.3	Unterschiede zwischen den einzelnen EbL-II bzw. EbL-III-Studien .....	51
3.7.4	Einsatz objektiver Beurteilungssysteme .....	55
3.8	Fazit für die Praxis .....	56
3.9	Literaturverzeichnis .....	57
<b>5</b>	<b>Übergreifende Diskussion .....</b>	<b>62</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>71</b>
<b>7</b>	<b>Summary .....</b>	<b>74</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>76</b>

## Abkürzungsverzeichnis

### Abkürzungsverzeichnis

In dieser Arbeit wurden folgende Kurzformen verwendet:

%	Prozent
Abb.	Abbildung
AMG	Autometallographie
β	beta
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cyt.	Zytoplasma
DMARD's	disease modifying antirheumatic drugs
Dm.	Dissoluzystenmembran
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EbL	Evidence based Level
et al.	et alii
Gb	Gallenblasenmeridian
G	Gauge
GI	Gold(draht)implantation
HD	Hüftgelenkdysplasie
IVAS	International Veterinary Acupuncture Society
Kap.	Kapitel
kHD	kanine Hüftgelenkdysplasie
μm	Mikrometer
mm	Millimeter
MPO	Myeloperoxidase
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Number
nm	Nanometer
Nuc	Nukleus
OA	Osteoarthritis
P	Plazebo

## Abkürzungsverzeichnis

p	Probability of error
post op	post operationem
RA	Rheumatoide Arthritis
sog.	sogenannt
Tab.	Tabelle
TBC	Tuberkulose
TCM	Traditionelle chinesische Medizin
TNF $\alpha$	Tumor Nekrose Faktor alpha
TrxR	Thioredoxin-Reduktase
VAS	visuelle Analogskala
vgl.	vergleiche
v. Chr.	vor Christus
z. B.	zum Beispiel
z. T.	zum Teil

### 1 Einleitung

Als kanine Hüftgelenkdysplasie (kHD) bezeichnet man eine erblich bedingte postnatale Fehlentwicklung, die sich als morphologische Veränderung des Hüftgelenkes darstellt. Diese Dysplasie bedingt in vielen Fällen Funktionsstörungen des betroffenen Gelenkes, die zu Osteoarthrosen (OA) führen können. Die Osteoarthrose ist eine chronisch-progressive, degenerative Gelenkerkrankung, in deren Verlauf es neben Knorpelschäden auch zu einer Schädigung des subchondralen Knochens kommt. Dieses chronisch-entzündliche Geschehen führt zur Bildung zusätzlichen Knochengewebes. Klinisch können diese Veränderungen zu Lahmheiten führen, ausgelöst durch Schmerzhaftigkeit sowie eingeschränkte Beweglichkeit des betroffenen Gelenkes. Die Behandlungsansätze bei kHD lassen sich einteilen in chirurgische Therapien (z.B. Triple Pelvis Osteotomy (TPO), Einsatz von Totalendoprothesen (TEP)) und nicht-chirurgische Behandlungsmethoden (KIRKBY und LEWIS 2011). Bei der Behandlung der Osteoarthrose kommen heutzutage multimodale Therapiekonzepte zum Einsatz. Eine Basistherapie bei der Behandlung kHD- bedingter Schmerzen besteht in der Gabe nichtsteroidaler Antiphlogistika (z.B. Carprofen, Meloxicam) die neben ihrer analgetischen Wirkung die Entzündungsvorgänge im Gelenk reduzieren und somit ein Fortschreiten des degenerativen Prozesses verzögern können (SANDERSON et al. 2009). Zusätzlich kommen diätetische Konzepte mit dem Ziel der Gewichtsreduktion (MLACNIK et al. 2006) und/oder Optimierung des Gelenkstoffwechsels (VANDEWEERD et al. 2012) sowie Physiotherapie (z. B. Hydrotherapie, manuelle Therapie, gezieltes Muskeltraining, Bewegungsanpassung) zum Einsatz (SANDERSON et al. 2009, KIRKBY und LEWIS 2011). Neben den vorgestellten Therapiekonzepten werden vermehrt komplementäre Behandlungen wie Akupunktur, Osteopathie, Neuraltherapie oder Goldimplantation zur Schmerztherapie bei chronisch degenerativen Gelenkerkrankungen angewandt. Entsprechend steigt der Bedarf an Beratung und Einschätzung des Nutzens derartiger Behandlungen durch den Tierarzt. Die vorliegende Arbeit stellt die Methode der Golddrahtimplantation (GI) vor, die als komplementäre Schmerztherapie bei Osteoarthrosen von einer zunehmenden Zahl von Tiermedizinerinnen praktiziert wird.

Bei der Gold(draht)implantation werden autoklavierte 20-24 karätige Goldkugeln mit einer Größe von ca. 1-2 mm und einer Stärke von ca. 1 mm über eine weitlumige Kanüle im

## Einleitung

Bereich definierter anatomischer Lokalisationen, meist nahe arthrotisch veränderter Gelenke, eingebracht (HIELM-BJÖRKMAN et al. 2001; SCHULZE 2002; KASPER 2007).

Bis vor einigen Jahren ging man davon aus, dass sich implantiertes Gold im Gewebe nahezu inert verhält und eine schmerzlindernde Wirkung auf eine Dauerstimulation von Akupunkturpunkten zurück zu führen sein könnte (DURKES 1992, SCHULZE 2001). Entsprechend wurde diese Form der Goldimplantation als Goldakupunktur bezeichnet. Bei der auch heute noch als Goldakupunktur bezeichneten Form der Goldimplantation wird der Patient nach den Kriterien der Traditionellen Chinesischen Medizin (TCM) untersucht und behandelt. So wird beispielsweise eine genaue Platzierung der Implantate an Akupunkturpunkten als Voraussetzung für den Behandlungserfolg betrachtet. Bei der Verwendung des Begriffes der Gold(draht)implantation besteht im Gegensatz dazu die Hypothese einer Eigenwirkung des Goldes. Zwar wird bei der Gold(draht)implantation meist an den Lokalisationen der bekannten Akupunkturpunkte implantiert, zusätzlich werden häufig aber auch weitere Implantate in der Nähe der arthrotisch veränderten Gelenke abgesetzt (KASPER 2007). Auch ist im Vergleich zur Goldakupunktur die Anzahl der Goldstückchen pro Implantationsort oft größer oder die Struktur der Implantate wurde zur Vergrößerung der Oberfläche modifiziert. Die Verwendung der Begriffe Goldakupunktur und Gold(draht)implantation ist in der Literatur uneinheitlich und beschreibt die Art der Implantation nicht immer zutreffend (DURKES 1992, KLITSGAARD 1996, KOTHBAUER 1997, SCHULZE 2001, TEAM SCHWEDA 2005, ZOHMANN 2005, KASPER 2007). Der Großteil der Implantateure geht heute von einer hemmenden Wirkung auf den lokalen Entzündungsprozess in der Umgebung arthrotisch veränderter Gelenke aus. Anhand von in vitro und in vivo Versuchen konnte gezeigt werden, dass in Anwesenheit von Makrophagen Goldionen aus Goldimplantaten freigesetzt werden (DANSCHER 2002, LARSEN et al. 2007). Anschließende Untersuchungen wiesen antiinflammatorische, neuroprotektive und neuroregenerative Effekte nach Freisetzung von Goldionen aus Goldimplantaten nach (LARSEN et al. 2008, PEDERSEN et al. 2009). Die für diese Effekte verantwortlichen Wirkmechanismen sind jedoch bis heute noch nicht vollständig geklärt.

Ein Schwerpunkt der eigenen Arbeit besteht in der Vorstellung und kritischen Prüfung von Veröffentlichungen, die sich mit den der Gold(draht)implantation/Goldakupunktur zu Grunde

## Einleitung

liegenden Wirkmechanismen im Hinblick auf eine entzündungshemmende bzw. analgetische Wirkung befassen.

Der klinische Nutzen der Golddrahtimplantation ist bis heute höchst umstritten. Einer Vielzahl positiver Fallberichte stehen lediglich drei doppelt verblindete plazebo-kontrollierte Studien gegenüber, die im Resultat zu einer gegensätzlichen Beurteilung hinsichtlich des klinischen Nutzens der Goldimplantation kommen (HIELM-BJÖRKMAN et al. 2001; BOLLIGER et al. 2002; JAEGER et al. 2006). In den doppelt geblindeten, randomisierten Studien wurden bei den Hunden in der Goldimplantations-Gruppe (GI-Gruppe) durch zuvor auf der Hautoberfläche ermittelte Akupunkturpunkte mittels eines Trokars gelenknah Goldstückchen eingebracht. Bei den Hunden der Plazebo-Gruppe (P-Gruppe) wurden lediglich akupunkturpunktferne Stichinzisionen der Haut durchgeführt. Ein Vergleich der Goldimplantationsgruppen mit einer bei Osteoarthrosen anerkannt wirksamen Basistherapie mittels nichtsteroidaler Antiphlogistika (SANDERSON et al. 2009) fand nicht statt.. Die genannten Veröffentlichungen zur klinischen Wirksamkeit der Goldimplantation sind sehr unterschiedlich konzipiert, so dass sich große Unterschiede hinsichtlich der Aussagekraft der Studien zur Beantwortung der Fragestellung ergeben, ob die Golddrahtimplantation für eine Schmerztherapie im Rahmen der kaninen Hüftdysplasie von Nutzen ist oder nicht. Eine systematische wissenschaftliche Aufarbeitung und vergleichende Auswertung der vorhandenen Veröffentlichungen zur Golddrahtimplantation im Rahmen der Schmerztherapie der kaninen Hüftgelenkdysplasie existiert bisher nicht und ist daher ein weiteres wesentliches Ziel dieser Arbeit. Um eine qualitative Beurteilung der Veröffentlichungen zu ermöglichen, wurden diese in der vorliegenden Arbeit methodisch in Anlehnung an ein bekanntes Beurteilungsschema (ARAGON und BUDSBERG 2005) verschiedenen Evidenzstufen zugeordnet. Neben der Beurteilung des Studienaufbaus wurde untersucht, nach welchen Kriterien der klinische Effekt der Goldimplantation in den verschiedenen Studien überprüft wurde und inwiefern sich beispielsweise die Ergebnisse der doppelgeblindeten, plazebo-kontrollierten Studien mit denen der retrospektiven, nicht verblindeten Studien vergleichen lassen. In der abschließenden Diskussion der Ergebnisse werden mögliche Gründe für voneinander abweichende Einschätzungen zu den klinischen Effekten der Golddrahtimplantation auf das Bewegungsmuster und die Schmerzsymptomatik von Hunden erörtert.

## Einleitung

Die vorliegende Schrift umfasst zwei Publikationen, die am Ende übergreifend diskutiert werden. In der ersten Publikation werden Untersuchungen zu in vitro und in vivo stattfindenden Wirkmechanismen von aus Goldimplantaten freigesetzten Goldionen vorgestellt und diskutiert. Klinische Studien und Fallberichte zur Goldimplantation zur analgetischen Therapie der kaninen Hüftgelenkdysplasie werden in der zweiten Publikation vorgestellt. Ausgehend von den bisherigen Veröffentlichungen werden weiterhin Vorschläge erarbeitet, wie zukünftig komplementäre Behandlungsmethoden wie die Goldimplantation unter Verwendung der computergestützten Ganganalyse hinsichtlich ihres therapeutischen Nutzens bei orthopädischen Erkrankungen wie der kaninen Hüftgelenkdysplasie evaluiert werden können.

## **2 Manuskript I**

### **Anwendung von Goldimplantaten zur Schmerztherapie bei kaniner Hüftgelenkdysplasie – eine Literaturübersicht.**

#### **Teil 1: Hintergründe und Stand der Forschung zu Effekten nach Implantation von Gold in Gewebe.**

Use of gold implants as a treatment of pain related to canine hip dysplasia – a review. Part 1:  
Background and current state of research regarding the effects of implanting gold in tissue.

A. Deisenroth, I. Nolte, P. Wefstaedt

Klinik für Kleintiere, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover

Korrespondierender Autor

Dr. med. vet. Patrick Wefstaedt

Klinik für Kleintiere

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover

Bünteweg 9

30559 Hannover

Email: [Patrick.Wefstaedt@tiho-hannover.de](mailto:Patrick.Wefstaedt@tiho-hannover.de)

(veröffentlicht in der Zeitschrift Tierärztliche Praxis Ausgabe Kleintiere 2013; 41 (K):  
107-116)

## 2.1 Zusammenfassung

Zur Behandlung von Schmerzzuständen infolge osteoarthrotischer Erkrankungen wird in der Veterinär- und Humanmedizin zunehmend häufig die Golddrahtimplantation/Goldakupunktur angewendet. Für diese Arbeit wurden Veröffentlichungen aus tierärztlichen Fachzeitschriften und Büchern zusammengetragen und ausgewertet sowie thematisch verwandte humanmedizinische Publikationen berücksichtigt. Nach einem Exkurs über die historische medizinische Verwendung von Gold und Goldverbindungen werden Methoden der Implantation des Edelmetalls zur Schmerztherapie bei kaniner Hüftgelenkdysplasie vorgestellt. Die Hintergründe zur Verwendung der Begriffe Goldakupunktur und Gold(draht)implantation werden erörtert, vor allem hinsichtlich potenzieller methodischer Unterschiede. Nachdem 2002 nachgewiesen werden konnte, dass in einem als Dissoluzytose bezeichneten Prozess Goldionen aus Goldimplantaten freigesetzt werden, beschäftigten sich folgende Veröffentlichungen mit den nach dieser Freisetzung auftretenden Effekten. Es wird angenommen, dass Analogien zu Goldsalzen bestehen könnten, die lange Zeit aufgrund ihrer entzündungshemmenden und immunmodulierenden Eigenschaften zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis eingesetzt wurden, bevor neuere Therapien mit weniger Nebenwirkungen etabliert wurden. Aktuelle Studien untersuchen die Fragestellung, ob die für Goldsalze beschriebenen Effekte durch die aus Implantaten freigesetzten Goldionen auf lokaler Ebene imitiert werden können. Zielsetzung des Übersichtsartikels ist eine zusammenfassende Darstellung und Diskussion aktueller wissenschaftlicher Untersuchungen, die sich mit den Wirkmechanismen nach Goldimplantation, insbesondere den Gewebewechselwirkungen, befassen. Auch wenn diese Untersuchungen einige Aspekte zum Wirkmechanismus nach Goldimplantation in Gewebe beleuchten, bedarf es weiterer Forschung, um die Grenzen und Chancen der Golddrahtimplantation zur Schmerztherapie bei osteoarthrotischen Erkrankungen einschätzen zu können.

**Schlüsselwörter:** Goldimplantat, Goldakupunktur, Hüftgelenkdysplasie, Wirkmechanismen, Biokompatibilität

## 2.2 Summary

Gold-bead implantation as a method of pain treatment in dogs suffering from osteoarthritic disease is receiving increasing attention in veterinary medicine. For the present article, publications from veterinary books and journals were collected and evaluated, together with related articles in human medicine. After providing an overview of the historical use of gold and gold compounds, the technique of implanting this noble metal is introduced. The reasons for establishing the terms gold acupuncture and gold (bead) implantation are described, considering the question whether and what kind of methodological differences exist behind these terms. Next, previous publications concerning the effects of gold implantation in tissue are summarised. In 2002 it was proven that gold ions are released from the surface of gold implants by a process termed dissolucytosis. Subsequent publications further investigated details about the interaction between gold ions and tissue as well as the distribution pattern of bio-released ions. Gold compounds were previously used for chrysotherapy in human medicine until medication with fewer side effects became established. The anti-inflammatory and immuno-modulatory properties of gold compounds were used to treat rheumatoid arthritis. Current research aims to ascertain whether the anti-inflammatory and immuno-modulating effects of gold compounds are imitated by gold ions released from gold implants at a local level. In conclusion, the present review summarises important findings about the effects of gold implanted in tissue. However, further research is necessary to estimate the limitations and benefits of this auromedication.

**Keywords:** Gold bead implant, gold acupuncture, hip dysplasia, mechanism of action, biocompatibility

### **2.3 Einleitung**

Chronisch degenerative Gelenkerkrankungen mit Beeinträchtigung der entsprechenden Gliedmaßenfunktion sowie Auswirkungen hinsichtlich der Lebensqualität des Hundes sind ein häufiger Grund für die Vorstellung in der tierärztlichen Praxis (41). Zur Schmerztherapie bei osteoarthrotischen Erkrankungen werden neben klassischen chirurgischen und antiphlogistischen Therapiekonzepten zunehmend Behandlungsmethoden wie Akupunktur, Neuraltherapie und Goldimplantation angeboten. Entsprechend steigt der Bedarf an Beratung und Einschätzung des Nutzens einer solchen Behandlung durch den Tierarzt (23). Die vorliegende Arbeit stellt die Methode der Golddrahtimplantation (GI) vor, die als komplementäre Schmerztherapie bei Osteoarthrosen (OA) von einer zunehmenden Zahl von Tiermedizinern und Humanmedizinern, aber auch Laien praktiziert wird. Dabei bestehen sowohl auf Seiten der Patientenbesitzer als auch der betreuenden Tierärzte Unsicherheiten bezüglich der Wirksamkeit des Verfahrens und der zu verwendenden Begrifflichkeiten: Handelt es sich bei den Begriffen „Goldakupunktur“ und „Goldimplantation“ um Synonyma für ein und dieselbe Methode oder gibt es Unterschiede (44)? Auf welchen Wirkmechanismen soll ein möglicher Effekt der Methode basieren und liegen hierzu wissenschaftliche Untersuchungen vor? Nach einer Einführung in die Golddrahtimplantation beim Hund gibt dieser Artikel einen Überblick über den Stand der Forschung und betrachtet insbesondere In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen zur Zell- und Gewebewechselwirkung von metallischem Gold und Goldverbindungen (7, 8, 24, 28, 30, 31, 37, 50). Aufgrund der geringen Anzahl veterinärmedizinischer Veröffentlichungen wurden auch Publikationen aus der Humanmedizin berücksichtigt. Ein Folgeartikel wird sich mit der klinischen Wirksamkeit der Goldimplantation/Goldakupunktur bei chronisch degenerativen Gelenkerkrankungen des Hundes beschäftigen.

### **2.4 Material und Methoden**

Zur Literaturrecherche wurden die Datenbanken Pubmed/med line, CAB und Google Scholar systematisch durchsucht. Als Suchbegriffe dienten Wortkombinationen mit gold\* implant\* dog/gold\* implant\*/gold\*implant\* hip pain/gold\*akupuncture. Die Suche wurde um eine Internetrecherche erweitert, um auch Artikel aus nicht gelisteten Zeitschriften und Kongressbeiträge berücksichtigen zu können. Die Untersuchungen zu in vitro und in vivo

stattfindenden Prozessen nach Implantation in biologische Gewebe und möglichen Wirkmechanismen sind Thema der vorliegenden Arbeit. Fallberichte und klinische Studien werden in einer gesonderten Arbeit dargestellt.

## **2.5 Geschichte der Goldimplantation**

Die früheste medizinische Verwendung von Gold ist auf das Jahr 2500 v. Chr. in China dokumentiert (12). Richards et al. (38) geben einen Überblick über die historische Bedeutung von Goldverbindungen mit Fokus auf deren Einsatz in der Nervenheilkunde. Nachdem Robert Koch 1890 zeigen konnte, dass Goldsalze in vitro in der Lage sind, Mykobakterien abzutöten, kamen Goldsalze bis in die 1930er Jahre erfolgreich bei der Behandlung der Tuberkulose (TBC) zum Einsatz. Bis 1945 war man der Ansicht, die rheumatoide Arthritis (RA) sei infektiöser Genese und hinsichtlich der Ätiologie mit der TBC verwandt. Robert Koch behandelte 1911 erstmalig die RA in Analogie zur TBC mittels intravenöser Injektion von Cyano-Goldverbindungen (4). Es entwickelte sich die so genannte Chrysotherapie, bei der Goldsalze in der Regel entweder nahe entzündlich veränderter Gelenke injiziert oder oral appliziert werden. Nachdem die Hypothese einer mykobakteriellen Ätiologie der RA widerlegt wurde, fehlte die wissenschaftliche Erklärung für die Therapieerfolge bei rheumatoiden Gelenkentzündungen und der Einsatz ging zunächst zurück (38). Dennoch beschrieben klinische Studien den therapeutischen Nutzen der Chrysotherapie (11) und Goldverbindungen wurden mit einem Anteil von 65–90% bis Mitte der 1980er Jahre am häufigsten als so genannte “disease modifying antirheumatic drugs” (DMARDs) angewendet. Nachdem es durch Akkumulation derartiger Goldverbindungen im Körper wiederholt zu vor allem nephrotoxischen Nebenwirkungen kam, wurden die Goldsalze teilweise durch andere DMARDs wie Sulfasalazin oder Methotrexat ersetzt (1). Dennoch stehen Goldsalze und Goldverbindungen aufgrund ihrer immunmodulierenden (16), antiinflammatorischen (4, 5) und antiproliferativen (36) Eigenschaften weiterhin im Interesse wissenschaftlicher Forschung. Heutzutage kommen goldlegierte Metalle und Reingoldimplantate unter anderem als Stentbestandteile in der Gefäßchirurgie (18) und zur Therapie des Lagophthalmus (33) zum Einsatz. Im Rahmen der Schmerztherapie findet seit den 1990er Jahren die Methode der Implantation solider Feingoldstäbchen nahe arthrotischer Gelenke bei Mensch und Tier zunehmende Anwendung. Seit etwa 10 Jahren werden die Mechanismen, die nach

Implantation von Gold in Gewebe ablaufen, wissenschaftlich erforscht (6–8, 30, 31). Die Technik der Golddrahtimplantation entwickelte sich in Anlehnung an die traditionelle chinesische Medizin (TCM) (10). Ausgehend von dem Gedanken einer Dauerakupunktur wird diese Methode bei Tieren heute vor allem mit dem Ziel der Schmerzreduktion bei arthrotischen Erkrankungen angewendet (7). In den 1970er Jahren begann man in den USA, Hunden mit epileptiformen Anfällen dauerhaft kleine Goldkugelchen an Akupunkturpunkten zu implantieren, die zuvor für die Nadelakupunktur bei dieser Indikation genutzt wurden (10). 2009 berichteten Goiz-Marquez et al. (13) ebenfalls über Erfolge bei der Behandlung der idiopathischen Epilepsie des Hundes mittels Insertion von Goldimplantaten in Akupunkturpunkte. 60% der Hunde zeigten nach der Intervention während des 15-wöchigen Studienzeitraumes eine um mindestens 50% reduzierte Anfallshäufigkeit (13). Die Beobachtung, wonach sich die Intervalle zwischen derartigen Goldakupunkturbehandlungen im Vergleich zu Nadelakupunkturbehandlungen deutlich verlängerten, führte zur Erprobung der Methode zur Dauerschmerzbehandlung der kaninen Hüftgelenksdysplasie (HD) (10). Auch in Europa etablierte sich dieses Verfahren, nachdem im Rahmen eines Kongressbeitrages eine Studie an 400 Hunden mit Hüftgelenksdysplasie vorgestellt wurde, die von einer Symptomfreiheit bei 82% der Hunde nach Goldimplantation berichtete (26). Es folgten Fallberichte und nicht plazebokontrollierte Studien, die der Golddrahtimplantation bei korrekter Indikationsstellung eine Erfolgsquote zwischen 80 und 99% bescheinigten (27, 43). Seit Mitte der 1990er Jahre kam die Methode auch in der Humanmedizin, zunächst hauptsächlich in den skandinavischen Ländern, zum Einsatz (25, 35). Die Goldimplantation gewinnt zunehmend an Popularität, steht aber aufgrund des Vorwurfs der Anwendung ohne entsprechende wissenschaftliche Erklärungen zur Wirkungsweise in der Kritik (40).

## 2.6 Technik der Goldimplantation

Das handwerkliche Prozedere der Implantation ist bei den tierärztlichen Anwendern ähnlich: Es werden autoklavierte 20- bis 24-karätige Goldimplantate mit einer Größe von ca. 1–2 mm bei ca. 1 mm Stärke über eine weitlumige Kanüle an definierte Punkte meist nahe arthrotisch veränderter Gelenke eingebracht (19, 22, 23, 26). Ferner kommen Implantate zum Einsatz, die durch ihren spulenartigen Aufbau eine vergrößerte Oberfläche aufweisen (6, 7). Der Eingriff findet beim Tier zum Zwecke eines exakten Platzierens der Implantate routinemäßig unter Allgemeinanästhesie oder Sedation (23) statt. Bei allen Eingriffen wird ein obligatorisches Arbeiten unter chirurgischen Kautelen beschrieben. Die Hunde erhalten noch für einige Tage geeignete Schmerz- und Entzündungshemmer und ihre Besitzer eine Anleitung zur Bewegung der Tiere und zu eventuell folgenden rehabilitativen Maßnahmen (19, 23, 45, 46). Die verschiedenen Techniken der GI können auf unterschiedliche Auffassungen zur angenommenen Wirkungsweise des implantierten Edelmetalls zurückgeführt werden. Dies spiegelt sich anschaulich in der Diskussion um die Verwendung der Begriffe „Goldakupunktur“ oder „Golddrahtimplantation“ wider (44, 51), die zugleich deutlich macht, in welchen Kontext der Anwender die Methode eingebettet sieht. Im Wesentlichen gibt es zwei gegensätzliche Auffassungen zum Wirkmechanismus nach Goldimplantation: Die eine beruht auf der Hypothese, dass die Goldimplantate im Sinne eines permanenten Stimulus zu einer dauerhaften Akupunkturwirkung führen (10, 44, 45). Die Punktauswahl und die weitere Behandlung des Patienten folgen den Regeln der TCM, deren Grundlage die ganzheitliche Betrachtung eines Individuums darstellt. Der Begriff Ganzheitlichkeit meint, dass Geist, Körper und Umwelt nicht getrennt voneinander betrachtet werden (9). Die andere Position ergibt sich aus der Annahme, dass die Eigenwirkung des Goldes für den analgetischen Effekt verantwortlich ist (26, 46). Die Implantation erfolgt hier losgelöst vom Akupunkturgedanken. Eine Art Zwischenstellung nimmt die so genannte Wiener Methode ein, bei der Erkenntnisse aus der TCM mit westlichen wissenschaftlichen Betrachtungsweisen verknüpft werden (23, 51, 52). Unterschiede zwischen den Behandlungsansätzen zeigen sich demnach in den für die Implantation verwendeten Punkten, dem Weg, der zur Auswahl dieser Lokalisationen führt, in der Anzahl, Größe und Beschaffenheit der Implantate, vereinzelt auch in der Indikationsstellung. So findet sich in der Literatur die Empfehlung, bereits bei sehr jungen Hunden mit dezenten röntgenologischen Befunden bei der HD-Frühdagnostik eine

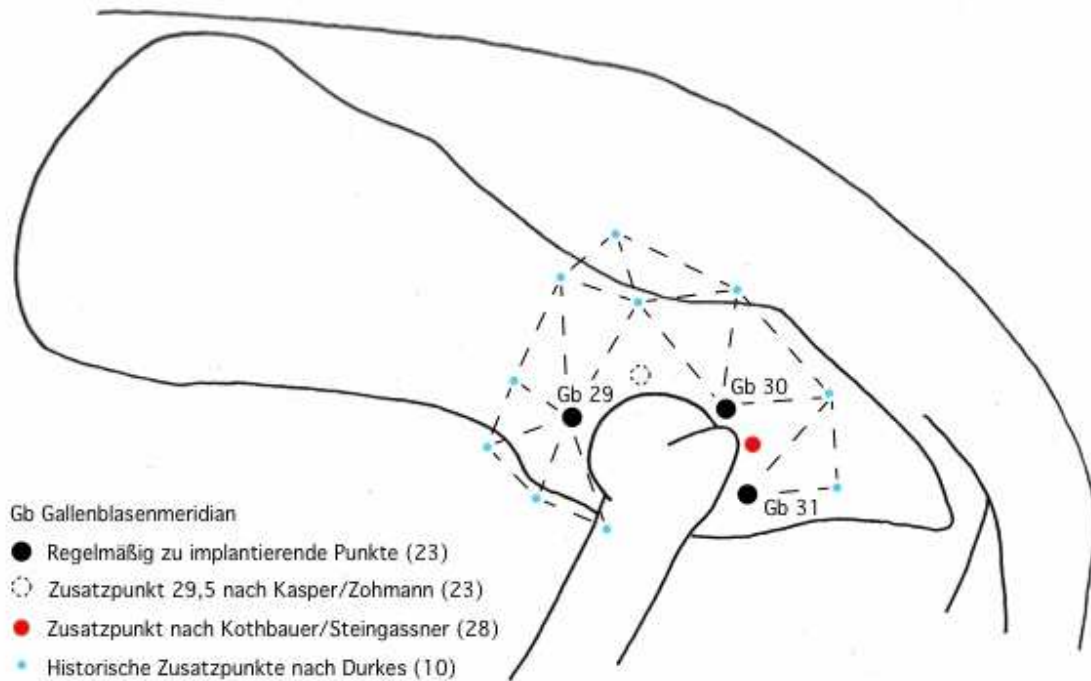
Golddrahtimplantation durchzuführen (23). Ausgehend von der Annahme, dass ein anatomisch auffälliges Hüftgelenk im Laufe der Zeit beim Hund zu schmerzbedingter Schonhaltung und Fehlbelastung führen wird, erhofft man sich von der frühen Implantation, das Fortschreiten von Strukturveränderungen am Gelenk verzögern zu können (23). Es finden sich Empfehlungen von tierärztlichen Anwendern, den Behandlungsplan zur GI nach anamnestischer und lahmheitsdiagnostischer Abklärung zu erstellen und alle für das Lahmheitsbild relevanten Gelenke bei der GI zu berücksichtigen. Auch wird auf ergänzende rehabilitative und diätetische Maßnahmen hingewiesen (23, 46). Im Folgenden werden die Unterschiede der Punktauswahl und Hintergründe zu den Hypothesen am Beispiel der Behandlung HD-bedingter Schmerzzustände beim Hund verdeutlicht.

### **2.6.1 Implantation von Gold nach den Prinzipien der TCM**

Wird die GI nach den Grundsätzen der TCM durchgeführt, erfolgt auch die anamnestische Aufarbeitung des Krankheitsbildes des Patienten auf dieser Grundlage. Im Falle der Goldimplantation bei Koxarthrose liegen die Implantationspunkte auf dem Gallenblasenmeridian (Gb29, Gb30, Gb31), was einer Lokalisation nahe des kranialen, kraniadorsalen bzw. kaudalen Pfannenrandes entspricht (► Abb. 1). Eine weitere routinemäßig verwendete Implantationslokalisierung findet sich meist mittig zwischen den beiden erstgenannten auf dem Blasenmeridian (Bl54). Als Erklärungsmodell für die Wirkungsweise der GI nach den Prinzipien der TCM wird die Theorie einer Dauerstimulation von Akupunkturpunkten herangezogen. Aus Sicht der klassischen Akupunktur wird von der Belegung energetisch übergeordneter Punkte oder nur temporär schmerzhafter Areale oder Triggerpunkte abgeraten (45). Gesundheitliche Beschwerden, die sich aus Sicht der TCM durch eine Fehlbelegung von Akupunkturpunkten ergeben können, sind für den Fall einer Dogge beschrieben (20). Eine ältere Veröffentlichung postuliert, dass sich ohne präzise Belegung der Akupunkturpunkte kein positiver Behandlungserfolg erzielen lässt (10). Dagegen finden sich in einer anderen Publikation Verweise, dass die Wirkung zwar als umso deutlicher eingeschätzt wird, je näher man an einen Akupunkturpunkt implantiert hat, aber auch die alleinige Implantation in der Nähe der arthrotischen Veränderung bereits zu analgetischen Effekten zu führen scheint (45).

**Abb. 1:** Implantationspunkte Goldimplantation am Hüftgelenk des Hundes

**Fig. 1:** Points used for gold implantation at the hip joint of dogs



## 2.6.2 Erklärungsansätze akupunkturbedingter Analgesie“

Die akupunkturbedingte Analgesie beruht aus fernöstlicher Sicht auf der Interaktion zwischen einem Akupunkturpunkt und einem oder mehreren Organen (48). Die Sichtweise der Interaktion ähnelt dem westlichen Konzept der viserosomatischen und somatoviszeralen Reflexe sowie der Triggerpunktreaktion in Verbindung mit myofaszialen und viszeralen Schmerzen (29). In einer Publikation wird bezüglich der Morphologie von Akupunkturpunkten beschrieben, dass sich die betreffende Region durch eine hohe Dichte an Nervenfasern, Nervenendigungen oder Gefäßen im subkutanen Gewebe auszeichnet (21). Es wird davon ausgegangen, dass Akupunktur unter anderem die Freisetzung endogener opioidartiger Substanzen (z. B. Enkephalin,  $\beta$ -Endorphin, Endomorphin) triggert, welche die Schmerzweiterleitung entlang der Nervenfasern modulieren (48). Versuche zur Dauerstimulation von Akupunkturpunkten bei Ratten zeigten eine Anhebung der Schmerztoleranz um 89% nach halbstündiger Elektroakupunktur. Nach seriellen Stimulationen mit halbstündigen Regenerationsphasen verminderten sich die analgetischen Effekte zusehends, bis die Schmerzschwelle wieder dem Ausgangswert entsprach (17). Diese

Toleranz gegenüber der Akupunkturstimulation, die sich in einem anderen Ansatz als reversibel erwies, ist vermutlich das Ergebnis einer Desensibilisierung oder „Down-Regulation“ zentralnervöser Opioidrezeptoren sowie der Freisetzung so genannter Antioipioide. Durch die wiederholte Elektrostimulation kam es zu wiederkehrenden Reizen, die zu einer Desensibilisierung führten (17).

### **2.6.3 Goldimplantation nach der „Wiener Methode“**

Bei der Implantation nach der „Wiener Methode“ stehen „(...) statische und bewegungsdynamische Zusammenhänge und Funktionsabläufe aus Sicht der modernen Orthopädie unter Einbeziehung von Erkenntnissen aus der physikalischen Medizin, der Neuraltherapie sowie der westlich-wissenschaftlichen Akupunktur („Wiener Schule nach Kothbauer“) im Vordergrund“ (51). Die Lahmheitsdiagnostik wird durch spezielle manuelle Untersuchungsmethoden wie beispielsweise die Triggerpunktuntersuchung nach Kasper/Zohmann ergänzt (23). Für den Therapieerfolg wird eine ganzheitliche Betrachtung des Patienten im Sinne des folgenden Leitsatzes vorausgesetzt: „Den Bewegungsablauf des ganzen Lebewesens behandeln, nicht nur ein hauptsächlich auffälliges Gelenk.“ (52). Bei der Implantation am Hüftgelenk werden die anatomischen Zugänge anhand von Achsen definiert, auf denen sich die Zugänge zu den Implantationspunkten befinden. Nach Stichinzision der Haut werden die Goldimplantate mittels eines Trokars auf „mehreren Etagen“ zunächst in unmittelbarer Nähe des Gelenks bzw. Knochens und während des Zurückziehens auf Höhe des Femurhalses sowie intramuskulär eingebracht (23). Die hüftgelenknahen Punkte liegen auf dem Gallenblasenmeridian und entsprechen den dortigen Akupunkturpunkten (Gb29, Gb30, Gb31; s. ► Abb. 1) (23). Laut Beschreibung des Autors wird zusätzlich eine im Halbrund mittig zwischen Gb29 und Gb30 aufzufindende Lokalisation (Gb29,5; ► Abb. 1) versorgt, für die kein entsprechender Akupunkturpunkt beschrieben ist, um eine kraniodorsal befindliche Belastungszone des Hüftgelenks mit abzudecken (1. Etage, azetabulumnah) (23). Beim Zurückziehen des Trokars können zusätzliche Goldimplantate auf zwei weiteren Etagen abgesetzt werden. So wird bei Kapselrandexostosen oder Femurhalszubildungen die Implantation nahe des Femurhalses (2. Etage, 1–2 GI pro Punkt) empfohlen. Bei Kontrakturen oder Atrophie der Glutealmuskulatur werden auch in dieser Implantate appliziert (3. Etage, „Muskeletage“, 1 GI/Punkt). Regelmäßig wird im Bereich eines so

genannten Fernpunktes am Metatarsus (LE 03) implantiert, was eine Entspannung der Kruppenmuskulatur bewirken soll (23).

#### **2.6.4 Implantation ausgehend von einer Eigenwirkung des Goldes**

Im Gegensatz zu den Erklärungsmodellen zur Wirkung von Goldimplantationen aufgrund von Mechanismen der Akupunktur (45) wird in einer anderen Arbeit die These vertreten, dass der therapeutische Effekt neben der korrekten Indikationsstellung und Durchführung ausschließlich auf der Eigenwirkung des Goldes beruht. Diese These stützt sich auf die Beobachtung, dass in vielen Fällen eine gewisse Menge Gold bzw. Anzahl an Implantaten („Viel hilft Viel“ [46]) oder sogar eine erneute Implantation erforderlich ist, um Schmerzfreiheit oder Schmerzminderung zu erzielen (46). Sind der Goldimplantation in größerer Anzahl durch die anatomischen Verhältnisse Grenzen gesetzt (z. B. Karpalgelenk), kann es laut Ansicht eines Autors sinnvoll sein, Goldplatten in Gelenknähe einzusetzen (46). Bei der Belegung der Loci für die Goldimplantate wird sich zumeist an den in der Literatur beschriebenen klassischen Akupunkturpunkten orientiert (46). In Fällen, in denen mehrere Implantate an ein Gelenk gebracht werden, scheint jedoch die Nähe zum Gelenk unter Schonung anatomischer Strukturen im Vordergrund zu stehen. Auf der Grundlage der Entdeckung, dass in Anwesenheit von Entzündungszellen eine Freisetzung von Goldionen aus den Implantaten erfolgt, wurden Goldimplantate in Form winziger Spulen entwickelt (6, 30). Durch die Oberflächenvergrößerung der Implantate soll es im Vergleich zu herkömmlichen Goldkügelchen zu einer deutlich höheren Freisetzung von Goldionen kommen, so dass weniger Material verwendet werden muss (6, 30). Die Methode des Einbringens von Edelmetallen durch Einsatz so genannter Berlock®-Implantate wurde 2006 als US-Patent angemeldet (7). Mittlerweile gibt es einen internationalen Verbund veterinärmedizinischer und humanmedizinischer Kliniken und Praxen, die unter dem Namen Goldtreat® bzw. GoldIn® zusammengefasst sind und nach diesem Konzept behandeln.

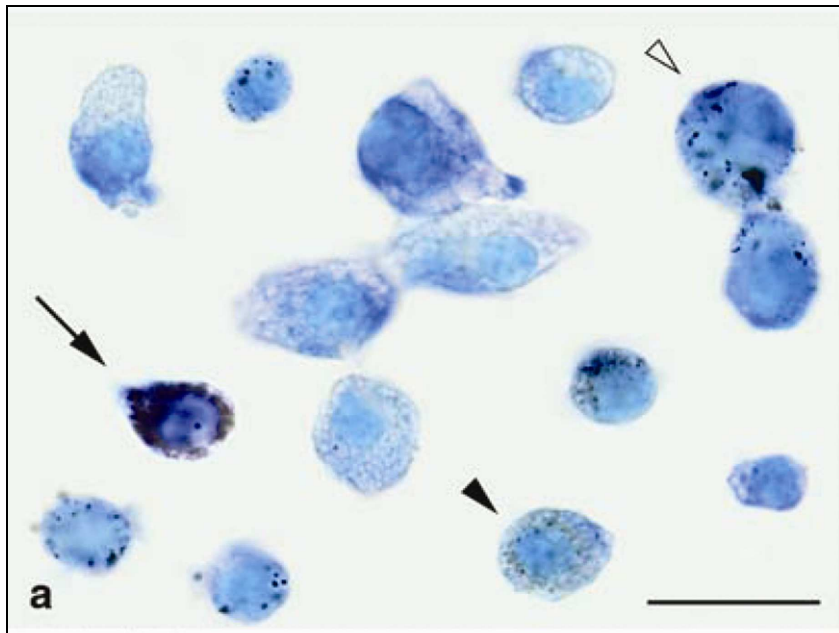
#### **2.7 Wirkmechanismus und Biokompatibilität von Goldimplantaten**

Bis vor wenigen Jahren war man der Ansicht, dass sich implantiertes Gold im Gewebe nahezu inert verhält (8, 23, 34, 51). Die Wirkung der Goldimplantation wurde entsprechend entweder

mit z. B. biophysikalischen Einflüssen (mögliche Induktion eines der Strahlentherapie ähnlichen Effektes führt zu pH-Wert-Änderungen in der Umgebung der Implantate) (23, 51) oder über eine Dauerstimulation von Akupunkturpunkten erklärt (10). Letztere wird noch gelegentlich als Erklärungsmodell für die schmerzlindernde Wirkung herangezogen (45), jedoch mehr und mehr kritisch hinterfragt (23, 51). Eine aktuelle Studie an Hunden mit Osteoarthrose im Bereich der Hüftgelenke, die vormals im Rahmen einer klinischen Studie Goldimplantate erhalten hatten, untersuchte deren Einfluss auf das umgebende Gewebe anhand verschiedener post mortem durchgeführter histopathologischer Untersuchungen (34). Bei allen Hunden bestanden in direkter Umgebung der Implantate Zeichen einer milden lokalen Entzündungsreaktion (34). Um die Implantate hatte sich eine fibröse Kapsel mit geringer lymphozytärer Infiltration und Vaskularisation gebildet. Die Autoren interpretieren diese Reaktion allerdings nicht als klassische Fremdkörperreaktion, da unter anderem keine mehrkernigen Riesenzellen zu beobachten waren (34). Weiterhin beschreiben die Autoren, dass die Ausprägung der Gewebereaktion offenbar in Relation zu der Verweildauer der Implantate steht (34). Im Jahr 2002 gelang erstmals der Nachweis, dass es nach Implantation von Goldteilchen in Gewebe von Säugetieren zu einer Freisetzung von Goldionen in das umgebende Gewebe kommt (6). Durch diese Erkenntnis ergeben sich Parallelen zu therapeutisch eingesetzten Goldverbindungen (Goldsalze) aus der Gruppe der „disease modifying antirheumatic drugs“ (DMARDs) (8). Diese wurden bis zur Etablierung nebenwirkungsärmerer Medikamente als Basistherapeutika im Rahmen der Chrysotherapie eingesetzt, um entzündlich und rheumatisch bedingte Krankheitsprozesse anzuhalten bzw. zu verzögern und resultierende Knochen- und Knorpelschäden zu vermindern (s. o. und [1]). Es wird angenommen, dass sich Erkenntnisse aus der Forschung zu Goldverbindungen teilweise auf die Goldimplantate übertragen lassen (6). Es existieren jedoch erst wenige Studien, die explizit die Wirkung von Goldionen nach Goldimplantation untersuchten (s. u.). Diese deuten darauf hin, dass sich durch lokale Applikation entzündungshemmende Effekte unter Umgehung systemischer Nebenwirkungen therapeutisch nutzen lassen (6–8, 30, 31, 37).

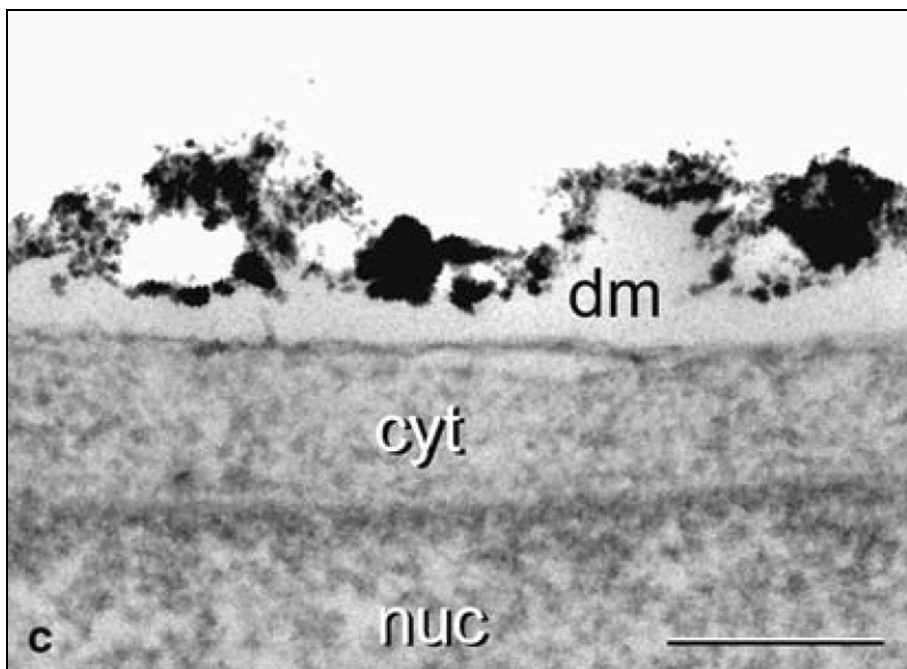
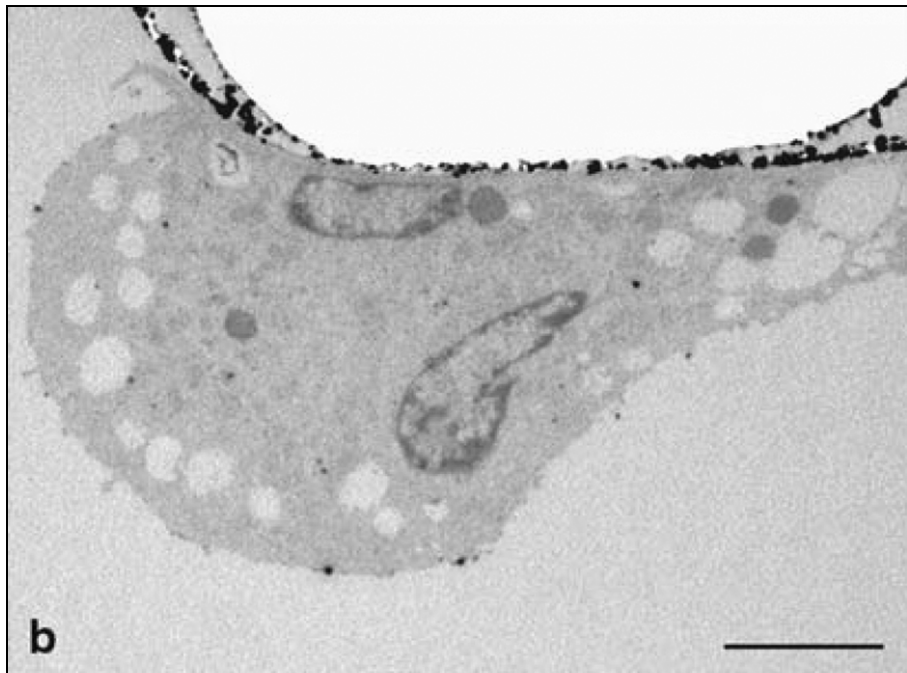
### **2.7.1 Nachweis der in vivo und in vitro Freisetzung von Goldionen aus Goldimplantaten**

Mit dem Autometallographic (AMG) Tracing, einer speziellen Färbemethode, konnte 2002 nachgewiesen werden, dass nach der Implantation von Goldstückchen in Haut-, Knochen- und Hirngewebe lebender Ratten eine Freisetzung von Goldionen erfolgt (6). Die Versuchstiere wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten post implantationem getötet (10 Tage bis 3 Monate nach Implantation). Die histologische Untersuchung zeigte, dass es in der Peripherie des Implantats in verschiedenen Zellen durch Phagozytose zu einer lysosomalen Goldanreicherung kam, wobei diese zuerst in Makrophagen und Mastzellen feststellbar war. Die ersten intrazellulären metallischen Goldcluster fanden sich bereits 14 Tage post implantationem, nach 1–2 Monaten konnten neben einer steigenden Anzahl mit Gold beladener Makrophagen und Mastzellen auch beladene Fibroblasten nachgewiesen werden. Die am stärksten beladenen Zellen zeigten Zeichen der Degeneration. Bei diesen Zellen lagen außerdem Goldansammlungen frei im Zytoplasma vor. Die Autoren vermuten daher, dass eine lysosomale Aufnahme von metallischen Goldverbindungen so lange stattfindet, bis die einschließende Membran zerstört wird und die Verbindungen in das Zytoplasma freigesetzt werden (6). Eine In-vitro-Studie an murinen Makrophagen erbrachte 2007 den Nachweis, dass diese in der Lage sind, Goldionen aus metallischen Oberflächen freizusetzen (30). Dieser Vorgang wird von den Autoren als Dissoluzytose bezeichnet und beschreibt einen Prozess, der eingeleitet wird, wenn als Dissoluzyten bezeichnete Zellen, z. B. Makrophagen, auf Teilchen treffen, die aufgrund einer Größe von mehr als 20 µm nicht phagozytiert werden können. Das AMG Tracing belegt die Anwesenheit von Goldionen in einer membranartigen Struktur („dissolution membrane“), die sich zwischen der metallischen Oberfläche und den Makrophagen befindet (► Abb. 2, ► Abb. 3). Larsen et al. (30) beschreiben weiterhin, dass es zunächst zu einer komplementaktivierten Anheftung ortsständiger Makrophagen an die Oberfläche des Implantats kommt. Nach Anheftung produzieren die Makrophagen die „dissolution membrane“ (10–100 nm), in der dann die Freisetzungsprozesse der Goldionen stattfinden (30). Dass diese Freisetzung extrazellulär erfolgt, konnte ebenfalls mittels AMG Tracing belegt werden (30). Die Existenz derartiger Biolayer („dissolution membrane“) auf metallischen Implantaten wurde bereits in anderen Arbeiten beschrieben (39).



**Abb. 2:** *Unterschiedliche Beladungsgrade von Makrophagen mit Gold. Lichtmikroskopische Aufnahme nach AMG-Silber-Färbung: Stark beladene Zelle (Pfeil), Zelle mit feiner AMG-Körnung 2 Tage nach Exposition (schwarzer Pfeilkopf) sowie Zelle mit grober AMG-Körnung 5 Tage nach Exposition (weißer Pfeilkopf). Skala 20  $\mu\text{m}$ . (Abb. aus und nach Larsen 2007 [30] mit freundlicher Genehmigung)*

**Fig. 2:** *Variations in gold load of macrophages. Light micrograph of silver enhanced cells packed with silver enhanced gold nanoparticles: Heavily loaded cell (arrow), cell filled with tiny AMG grains after 2 days of exposure (black arrowhead) and dissolucytes containing coarse AMG grains after 5 days of exposure (white arrowhead). Scale bar 20  $\mu\text{m}$ . (Fig. taken and modified from Larsen [30] with kind permission).*



**Abb. 3:** b) Elektronenmikroskopische Aufnahme der Freisetzung von Gold - ionen in der Dissoluzystenmembran (Bilayer-Schicht). Der Untergrund, auf dem die Zelle anhaftete, wurde im Zuge der Gewebepreparation entfernt. Skala 3  $\mu\text{m}$ . c) Elektronenmikroskopische Aufnahme der Dissoluzystenmembran bei stärkerer Vergrößerung. Skala 200 nm. Dm: Dissoluzystenmembran, Cyt: Zytoplasma, Nuc: Nukleus. (Abbildungen aus und nach Larsen 2007 [30])

*mit freundlicher Genehmigung)*

**Fig. 3: b)** *Electron micrograph of the liberation of gold ions in the dissolution membrane (biolayer). The grid to which the cell was attached was removed during the tissue preparation. Scale bar 3  $\mu\text{m}$ . c) Electron micrograph of the dissolution membrane at higher magnification. Dm: dissolution membrane, cyt: cytoplasm, nuc: nucleus. Scale bar 200 nm. (Figs. taken and modified from Larsen [30] with kind permission).*

## **2.7.2 Effekte nach Freisetzung von Goldionen aus Goldsalzen**

Die im folgenden Textteil aufgeführten Effekte von freigesetzten Goldionen beschränken sich auf die für das Krankheitsbild der Osteoarthritis relevanten Wirkmechanismen: Untersuchungen ergaben, dass aus metallischen Oberflächen freigesetzte Goldionen im Gewebe bereits in reduziertem Zustand, vermutlich hauptsächlich als Aurocyanide, vorliegen (30). Die Bildung derartiger Aurocyanid-Komplexionen erfolgt dabei offenbar aus den freigesetzten Goldionen und aus Cyaniden, die von Makrophagen im Rahmen des so genannten „oxidative burst“ während der Phagozytose freigesetzt werden (2, 14, 30). In vivo wird die Umwandlung der Goldionen in Aurocyanide durch das von neutrophilen Granulozyten freigesetzte Enzym Myeloperoxidase katalysiert (15). In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass Aurocyanide wiederum die Freisetzung reaktiver Sauerstoffspezies durch neutrophile Granulozyten sowie phagozytierende Makrophagen hemmen können (16). Durch diese Hemmung des „oxidative burst“ der Makrophagen reduzieren Aurocyanide auch die Produktion der Myeloperoxidase (14). Demzufolge könnte es sich bei der Umwandlung von Goldionen in Aurocyanide um einen sich selbst limitierenden Prozess handeln. Die Myeloperoxidase katalysiert weiterhin eine Reaktion, deren Produkt die hypochlorige Säure darstellt. Deren Aufgabe ist es, Mikroorganismen abzutöten. Im Falle von Arthritiden führt die Sezernierung der hypochlorigen Säure in die Synovia jedoch zu Zellschädigungen und letztendlich zu einer Zerstörung der Proteoglykankette der Hyaluronsäure. Dementsprechend spielt die Myeloperoxidaseaktivität eine wesentliche Rolle in der Aufrechterhaltung osteoarthritischer Prozesse (3). Weiterhin wurde in einer Übersichtsarbeit zur Therapie der rheumatoiden Arthritis ein immunmodulatorischer Effekt lysosomal durch Makrophagen aufgenommener Goldverbindungen beschrieben (4). Dieser Effekt soll offenbar über eine Hemmung der Antigenpräsentierung von „arthritogenen“ Peptiden mit überwiegend schwefelhaltigen

Aminosäuren durch die Makrophagen erfolgen, aus der weiterhin eine Hemmung der Antigenerkennung durch die T-Zellen erklärt wird (4). Zum anderen beschreibt der Autor, dass es bei den Makrophagen zu einer verminderten Produktion proinflammatorischer Faktoren (TNF $\alpha$ , Interleukin-1 und Interleukin-6) kommt (4). Ein entzündungshemmender Effekt von Goldionen wurde in einer in vitro Studie über die Beobachtung nachgewiesen, dass Goldionen die Produktion proinflammatorischer Zytokine über die Hemmung des Transkriptionsfaktors NF-Kappa B (I–III) hemmen (49). Hieraus resultiert u.a. eine verminderte Produktion von Nitritoxiden. Da es sich bei Nitritoxiden um Mediatoren handelt, die von aktivierten Chondrozyten gebildet werden und an Mechanismen des Knorpelabbaus beteiligt sind, wurde ein chondroprotektiver Effekt durch den Einsatz von Goldsalzen vermutet (47).

### **2.7.3 Effekte nach Freisetzung von Goldionen aus Goldimplantaten**

Seit 2002 beschäftigten sich verschiedene Studien (31, 37, 50) mit den Effekten, die sich aus der Freisetzung von Goldionen nach Implantation in Gewebe ergeben:

Larsen et al. (31) untersuchten den Einfluss von Goldionen nach experimenteller Hirnverletzung mit induzierter primärer Läsion und sekundärer Entzündung bei Ratten. Sie wiesen unter anderem nach, dass Goldionen Entzündung und Apoptose reduzieren und die regenerativen Mechanismen verstärken. 2009 gelang der Nachweis an Mäusen, dass die Insertion von Goldpartikeln nach experimenteller Hirnverletzung zu einer signifikanten Reduktion der Expression von TNF $\alpha$ , oxidativ bedingter DNA-Schäden sowie proapoptotischer Signale führt (37).

Zainali et al. (50) untersuchten 2009 in einer klinisch orthopädischen Studie bei Hunden, welchen Einfluss poröse Goldbeschichtungen von Titanimplantaten im Bereich der proximalen Tibia auf die Stabilität des Knochen-Implantat-Kontakts im Vergleich zu unbeschichteten Implantaten haben. Zwischen goldbeschichtetem Implantat und Knochen konnte mittels AMG Tracing eine Freisetzung von Goldionen dokumentiert werden. Nach Euthanasie der Tiere zeigten biomechanische Belastungstests, dass der Knochen-Implantat-Verbund bei den goldbeschichteten Implantaten im Vergleich zu den reinen Titanimplantaten

eine um 50% verminderte mechanische Stabilität und Steifheit aufwies. Der histomorphologischen Untersuchung zufolge war bei den goldbeschichteten Implantate ferner der Knochen-Implantat-Kontakt um 35% geringer. Daraus folgern die Autoren, dass die Goldbeschichtung der Implantate offenbar deren knöchernen Integration sowie die mechanische Belastbarkeit des Implantat-Knochen-Verbunds negativ beeinflusst, und führen dies auf einen hemmenden Effekt der Goldionen auf den lokalen Entzündungsprozess in der Umgebung der Implantate zurück (50). Sie schlagen vor, durch weiterführende Studien zu klären, inwieweit sich die antiinflammatorischen Effekte der Goldionen bei der Beschichtung von Endoprothesen nutzen lassen (50).

Kim et al. (24) überprüften den Einfluss der Golddrahtimplantation auf die Frakturheilung bei Ratten mit dem Ziel, Langzeiteffekte auf die Knochenheilung durch Implantation in Akupunkturpunkte zu untersuchen. Die Ratten wurden einer experimentellen Ulnaosteotomie unterzogen. In der Verumgruppe sollten zwei ausgewählte Akupunkturpunkte stimuliert werden, indem diese durch einen subkutan geführten Golddraht miteinander verbunden wurden, der über dem Frakturspalt zu liegen kam. In der Kontrollgruppe erfolgte lediglich eine Osteotomie. Anhand radiologischer und histologischer Untersuchungen wurde bei den Ratten der Verumgruppe im Vergleich zu den Kontrolltieren im Bereich des Frakturspalts eine signifikante Zunahme neuer Knochenstrukturen nachgewiesen (24). So zeigte sich bei der Hälfte der implantierten Tiere 8 Wochen p. op. eine komplette Durchbauung des Frakturspalts, die bei keinem Tier der Kontrollgruppe festgestellt werden konnte. Als Begründung für die Beobachtungen ziehen die Autoren zwei Möglichkeiten in Betracht: zum einen die Wirkung durch Stimulation von Akupunkturmechanismen und zum anderen eine elektrische Stimulation, wobei der Golddraht als eine Art stromleitende Kathode wirken soll (24).

Mit der Leitfähigkeit von Gold im Gewebe und der Rolle der in Feingold in Spuren enthaltenen Begleitelemente beschäftigte sich eine neuere Veröffentlichung von Kothbauer und Steingassner (28). In einem einfachen In-vitro-Modell wurden Stromflüsse zwischen zwei Feingoldelektroden sowie zwischen einer Feingold- und einer Silberelektrode, die jeweils in Kalbfleischgewebeblöcke eingestochen wurden, in unterschiedlichen Ansätzen gemessen. Laut den Autoren bildete sich durch die in Feingold enthaltenen Begleitelemente zwischen den Goldimplantaten ein elektrisches Potenzial aus. Sie stellen die Hypothese auf,

dass die Goldimplantation auch in vivo beim Schmerzpatienten eine schmerzlindernde Wirkung haben könnte, indem der zwischen Goldimplantaten entstehende Stromfluss inaktivierend auf Schmerzmediatoren wirkt (28).

#### **2.7.4 Untersuchungen zu unerwünschten Reaktionen nach Implantation von Gold in Gewebe**

Durch den Einsatz von Goldimplantaten in der Humanmedizin, z. B. zur Therapie des Lagophthalmus, existieren Untersuchungen über Biokompatibilität und unerwünschte Nebenwirkungen von Gold und Goldlegierungen (33, 42). Überempfindlichkeitsreaktionen in Form von Kontaktallergien der Haut bei Piercings und anderem Schmuck sind beschrieben (32). Zur Goldimplantation dient in der Regel 24-karätiges Gold. Da dieses aufgrund seiner Biegsamkeit nur selten für zahnmedizinische oder endoprothetische Implantate verwendet wird, gibt es kaum Untersuchungen zu dessen Biokompatibilität (34). Für die ausgeprägten immunmedierten Reaktionen im Rahmen der Chrysotherapie wird ein Zusammenhang zur Induktion von T-Zellen durch die bei dieser Therapie in großem Maße zirkulierenden  $Au^{3+}$ -Ionen vermutet, wobei die genauen Mechanismen nicht geklärt sind (8). Im Gegensatz dazu kommt es bei der Goldimplantation zu einer lokalen Freisetzung von Goldionen, deren vergleichbar geringe Menge vom Grad der Entzündung im umliegenden Gewebe sowie der Oberfläche des Implantats abhängig zu sein scheint (8). In den klinischen Studien und Fallberichten zur Goldimplantation, die in einem Folgeartikel zur klinischen Wirksamkeit der GI berücksichtigt werden, finden sich keine Hinweise auf allergische Reaktionen beim Hund. Mögliche Risiken, die sich durch die klinische Anwendung der Methode der GI ergeben könnten, werden ebenfalls im Folgeartikel behandelt.

## 2.8 Diskussion

Der vorliegende Teil 1 der Literaturübersicht zur Goldimplantation beim Hund gibt nach einer Einführung zur Entwicklung und Methodik der Golddrahtimplantation einen Literaturüberblick zu den Effekten und Wirkmechanismen von Gold im Gewebe. Die klinische Anwendung der Goldimplantation bzw. -akupunktur ergab sich aus einer Weiterentwicklung eines ursprünglich experimentellen Ansatzes (10, 26, 27). So beschreiben Durkes et al. (10), dass erste experimentelle Versuche an Hunden mit idiopathischer Epilepsie durchgeführt wurden. Diese Versuche basierten auf der Hypothese, dass es möglich ist, durch Implantation eines Edelmetalls an Akupunkturpunkten über eine Dauerstimulation eine im Vergleich zur Nadelakupunktur länger anhaltende Anfallsfreiheit zu erreichen (10). Die Methode wurde zur Behandlung der kaninen Hüftgelenksdysplasie von Durkes et al. (10) modifiziert. Es werden Behandlungserfolge in 99% der Fälle bei Hunden unter 7 Jahren beschrieben und die Autoren postulieren, dass die exakte Platzierung der Implantate in die Akupunkturpunkte Voraussetzung für den Behandlungserfolg ist. Zugleich wird jedoch bereits in dieser ersten Veröffentlichung zur Golddrahtimplantation geraten, bei fortgeschrittener schmerzbedingter Lahmheit Implantate an zahlreichen weiteren, nicht als Akupunkturpunkte bezeichneten Lokalisationen in der Umgebung des Hüftgelenks zu platzieren (► Abb. 1) (10). Die Vertreter der „Wiener Methode“ empfehlen ebenfalls, die Anzahl an Goldimplantaten je nach Schweregrad der klinischen Symptome zu erhöhen (23, 51). Ein anderer Autor beschreibt dagegen, dass der Behandlungserfolg seiner Erfahrung nach umso zuverlässiger sei, je präziser die Implantation in Akupunkturpunkte erfolgt (45). Diejenigen Anwender, die sich nicht an der traditionellen chinesischen Akupunktur orientieren, sondern von einer Eigenwirkung des Goldes ausgehen, empfehlen generell, mit fortschreitenden Beschwerden eine größere Anzahl Goldstückchen zu implantieren oder auf Implantate mit vergrößerter Oberfläche zurückzugreifen (46). Im Fall der Goldimplantation scheint eine Wirkung über eine als Dauerakupunktur beschriebene Sonderform der Akupunktur unwahrscheinlich, da sich nach Han et al. (17) nach wiederholter Stimulation von Akupunkturpunkten eine Toleranz gegenüber dem Reiz einstellt. Diese Toleranz wird unter anderem mit einer „Down-Regulation“ zentralnervöser Opioidrezeptoren sowie der Freisetzung so genannter Antiopioide erklärt (17). Histologischen Untersuchungen zufolge sind Akupunkturpunkte zumeist durch eine erhöhte Konzentration an Nervenfasern

gekennzeichnet (21). Richards et al. (38) beschreiben eine Neuroaffinität von Gold und Goldverbindungen. Möglicherweise lässt sich so die Beobachtung einiger Anwender erklären, wonach ein besserer Effekt durch korrekte Belegung der Akupunkturpunkte zu erzielen ist. Zu diesem Aspekt sowie möglichen antinozizeptiven Effekten existieren bislang jedoch keine Untersuchungen. Im Jahr 2002 gelang in einer In-vivo-Studie an Ratten durch Autometallographic (AMG) Tracing der Nachweis, dass es nach Implantation von Feingold in Gewebe zu einer Freisetzung von Goldionen kommt (6). Der Nachweis freier Goldionen lässt darauf schließen, dass in Analogie zu der Therapie mit Goldsalzen (4) durch Goldionen antiinflammatorische und immunmodulierende Prozesse auf lokaler Ebene induziert werden (4, 16, 36, 47). Wurden Goldverbindungen und Goldsalze früher mit Fokus auf deren Einsatz zur Therapie rheumatoider Erkrankungen untersucht (1, 4, 11, 12), sind sie heute unter anderem durch die Entdeckung ihrer antiproliferativen und antikanzerogenen Eigenschaften (36) von aktuellem wissenschaftlichem Interesse. Hierbei ist die Wirkung in Abhängigkeit zur Menge freigesetzter Goldionen, ihrem Verteilungsmuster und den Unterschieden in der Reaktionsfreudigkeit (Beteiligung anderer Stoffgruppen, wie z.B. Thiole, unterschiedliche Oxidationsstufen) zu berücksichtigen (4, 5, 36). Es existieren vergleichsweise wenige Untersuchungen, die sich mit den Effekten nach Freisetzung von Goldionen aus Goldimplantaten beschäftigen. Diese geben jedoch Aufschluss über zelluläre Reaktionen (6, 30) sowie die Verteilungsmuster der im Rahmen der Dissoluzytose freigesetzten Goldionen (6). So wurde beispielsweise festgestellt, dass die meisten Goldionen in direkter Nähe des Implantats von phagozytierenden Zellen aufgenommen werden („Aureosomen“) und nur eine geringe Menge den Weg in Blut und Lymphgefäße findet (6). Zudem zeigte sich, dass aus Goldimplantaten freigesetzte Goldionen bei Ratten und Mäusen nach experimentell induzierten Hirnverletzungen antiinflammatorische, neuroprotektive sowie neuroregenerative Effekte haben (31, 37). Untersuchungen zur Auswirkung von goldbeschichteten Titan - implantaten auf die Knochendurchbauung beim Hund ergaben, dass diese im Vergleich zu reinen Titanimplantaten eine um 50% verminderte biomechanische Stabilität des Implantat-Knochen- Verbundes zur Folge hatten. Die Autoren nehmen an, dass der hemmende Effekt der Goldionen auf den lokalen Entzündungsprozess die Knochendurchbauung negativ beeinflusst (50). In einer anderen experimentellen Studie an Ratten führte ein lose zwischen subkutanem Gewebe und Frakturspalt befindlicher Golddraht im Vergleich zur

Kontrollgruppe dagegen zu einer beschleunigten Knochenheilung (24). Diese gegensätzlichen Ergebnisse zeigen auf, dass die Wirkung freigesetzter Goldionen auf die Knochenheilung noch nicht zufriedenstellend geklärt ist. Auch wenn bisher nicht bekannt ist, welche Konsequenzen sich aus der Goldimplantation nahe intakter oder auch osteoarthrotisch veränderter Knochen ergeben, sollten diese möglichen inhibierenden oder fördernden Effekte von Goldionen auf die Knochenneubildung mit bedacht werden, wenn in einigen Fällen eine hohe Anzahl an Goldimplantaten in direkte Nähe zu knöchernen Strukturen verbracht wird oder Goldplatten implantiert werden. Histopathologische Untersuchungen im Rahmen einer Studie an neun mit Goldimplantaten im Bereich osteoarthrotisch veränderter Hüftgelenke versorgten Hunden zeigten, dass sich bei allen Tieren Zeichen einer milden Entzündungsreaktion im periimplantären Bereich entwickelten (34). Es kam zur Ausbildung einer fibrösen Kapsel mit geringer Infiltration lymphozytärer Zellen sowie nicht stark ausgeprägter Vaskularisation. Mit zunehmender Verweildauer der Implantate im Gewebe scheint tendenziell auch der Ausprägungsgrad der Veränderungen zuzunehmen (34). Nach Ansicht der Autoren handelt es sich bei den histologischen Befunden nicht um die typischen granulomatösen Veränderungen, die sich üblicherweise bei Fremdkörperreaktionen finden, da beispielsweise Fremdkörperriesenzellen fehlen (34). Die bei der Goldimplantation vorliegende Form der Entzündungszellreaktion muss nicht zwangsläufig im Widerspruch zu antiinflammatorischen Effekten durch freigesetzte Goldionen stehen. Dazu besteht die Theorie, dass der initiale Prozess der Freisetzung von Goldionen aus den Implantatoberflächen zu einer milden Entzündungsreaktion des umgebenden Gewebes führt. In vitro konnte gezeigt werden, dass dieser Prozess der Freisetzung von Goldionen aus der Goldoberfläche (Dissoluzytose) Folge einer komplementvermittelten Adhäsion von Makrophagen an der metallischen Goldoberfläche ist, in deren Folge eine Dissolutionsmembran zwischen Makrophagen und der Goldoberfläche entsteht (30). Der Zusammenhang zwischen Komplementreaktion und periimplantärer Entzündungsreaktion bei der Freisetzung von Goldionen aus Goldimplantaten erscheint in diesem Zusammenhang noch nicht vollständig geklärt. Larsen et al. (30) vermuten weiterhin, dass es nach der Freisetzung von Goldionen zu einer Bildung von Aurocyanidkomplexen kommt, wobei die Cyanide im Rahmen des oxidativen Bursts von Makrophagen freigesetzt werden (30). Erst durch die Freisetzung der Goldionen und deren inhibitorische Effekte auf Makrophagen und andere

Entzündungszellen kann der entzündliche Prozess letztlich beeinflusst werden (8, 31, 37). Entsprechend beschreiben Danscher et al. (8), dass die Freisetzung von Goldionen vom Grad der Entzündung im umliegenden Gewebe abhängig zu sein scheint und dass aus Goldimplantaten, die sich in nichtentzündlichem Gewebe befinden, nur geringe Mengen an Goldionen freigesetzt werden. Demzufolge ist von einer geringeren Freisetzung von Goldionen bei osteoarthrotischen Prozessen als beispielsweise bei einer Arthritis zu rechnen. Entsprechend würde dieser Freisetzungsprozess eine Form der bedarfsgerechten Generierung von Goldionen darstellen, ohne den Patienten mit den systemischen Nebenwirkungen löslicher Goldverbindungen zu belasten (8). Zurzeit werden laut dieser neueren Veröffentlichung experimentelle Studien durchgeführt, die den Zusammenhang zwischen Menge der freigesetzten Goldionen und Anzahl der in der Umgebung befindlichen Entzündungszellen näher untersuchen (8). Ob eine mit der Verweildauer potenziell zunehmende bindegewebige Einbettung (34) die Dauer der Freisetzung von Goldionen und somit die möglichen Effekte der Goldimplantation zeitlich limitiert, lässt sich zum jetzigen Zeitpunkt nicht beantworten. Aufschluss hierüber könnten histologische Untersuchungen an Versuchstieren nach Goldimplantation unter Verwendung der Methode des AMG Tracing geben, die eine optische Darstellung der freigesetzten Goldionen ermöglicht. Das Einbringen von Goldimplantaten birgt ein potenzielles Risiko von Kontaktallergien und Überempfindlichkeitsreaktionen (32). Veterinärmedizinische Studien zur Verträglichkeit der häufig verwendeten 24-karätigen Goldimplantate gibt es bislang jedoch nicht. Ebenso fehlen aber Berichte mit Hinweis auf allergische Reaktionen nach Anwendung von Goldimplantaten beim Hund.

### **Interessenkonflikt**

Die Autoren bestätigen, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### **2.9 Fazit für die Praxis**

Die Implantation von Gold in Gewebe wurde in der Veterinärmedizin, vor allem bei Hunden, viele Jahre zur Schmerztherapie bei chronisch degenerativen Gelenkerkrankungen angewendet, ohne dass eine wissenschaftliche Grundlage für die möglichen Wirkmechanismen existierte. Vielmehr ging man davon aus, dass sich Gold in Gewebe inert

verhält und so entwickelten sich im Wesentlichen zwei Erklärungsmodelle, aus denen sich eine unterschiedliche Methodik ableitete: zum einen die Implantation nach den Grundlagen der TCM, die als Goldakupunktur an dem ursprünglichen Ansatz der Methode festhielt, und zum anderen die Golddrahtimplantation, die von einer bis dato noch nicht näher erklärbaren Eigenwirkung der Goldstückchen ausging. Eine Zwischenstellung nimmt die so genannte Wiener Methode ein, die versucht, beide Ansätze miteinander zu verknüpfen. Mit der Methode des Autometallographic Tracing wurde 2002 der Nachweis erbracht, dass Goldionen im Rahmen eines als Dissoluzytose bezeichneten Prozesses aus der Oberfläche von in Gewebe befindlichen Goldimplantaten freigesetzt werden (6). Durch den Einsatz von Goldsalzen und Goldverbindungen zur Therapie rheumatoider Erkrankungen wurden viele Interaktionen und Effekte von Goldionen auf das umliegende Gewebe untersucht, wobei in verschiedenen Studien lokale antiinflammatorische und immunmodulierende Effekte der Goldionen auf das umgebende Gewebe nachgewiesen werden konnten. Für die Therapie osteoarthrotischer Erkrankungen beim Hund ist das antiinflammatorische Wirkpotenzial von Goldimplantaten von vorrangigem Interesse. Nicht untersucht erscheint in diesem Zusammenhang, über welche Mechanismen lokal in der Gelenkumgebung eingebrachte Goldimplantate Auswirkungen auf Prozesse innerhalb des Gelenks haben können. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um die nach Goldimplantation im Gewebe ablaufenden Prozesse vollständig zu untersuchen und das antiinflammatorische Wirkpotenzial der aus Implantaten freigesetzten Goldionen auf chronisch degenerative Gelenkerkrankungen des Hundes bewerten zu können.

## 2.10 Literaturverzeichnis

- (1) Aletaha D, Smolen JS. The rheumatoid arthritis patient in the clinic: comparing more than 1300 consecutive DMARD courses. *Rheumatology* 2002; 41: 1367-1374
- (2) Amatore C, Arbault S, Guille M, Lemaitre F. Electrochemical monitoring of single cell secretion: Exocytosis and oxidative stress. *Chem Rev* 2008; 108: 2585-2621
- (3) Bauer EL. Myeloperoxidase und C-reaktives Protein als Marker bei caniner Osteoarthritis. Dissertation an der Freien Universität Berlin 2007
- (4) Burmester GR. Molekulare Wirkmechanismen von Gold bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis - ein Update. *Z Rheumatol* 2001; 60:167-173
- (5) Canumalla AJ, Al-Zamil N, Phillips M, Isab AA, Shaw CF. Redox and ligand exchange reactions of potential gold(I) and gold(III)- Cyanide metabolites under biomimetic conditions. *J Inorg Biochem* 2002; 85: 67-76
- (6) Danscher G. In vivo liberation of gold ions from gold implants. *Histochem Cell Biol* 2002; 117: 447-452
- (7) Danscher G. Medicament and method of treatment of patients with heavy metals. Patent application publication No.:US 2006/0121079 A1; Jun 8 2006
- (8) Danscher G, Larsen A. Effects of dissolucytotic gold ions on recovering brain lesions. *Histochem Cell Biol* 2010; 133: 367-373
- (9) Draehmpaehl D. East meets West. *Kleintier Konkret* 2009; 2: 23-27
- (10) Durkes T. Gold bead implants. *Problems in Veterinary Medicine* 1992; 4: 207-211
- (11) Forestier J. Comparative results of copper salts and gold salts in rheumatoid arthritis 1945
- (12) Fricker SP. Medical uses of Gold Compounds-Past, Present and Future. *Gold Bulletin* 1996; 29: 53-60
- (13) Goiz-Marquez G, Caballero S, Solis H, Rodriguez C, Sumano H. Electroencephalographic evaluation of gold wire implants inserted in acupuncture points in dogs with epileptic seizures. *Res Vet Sci* 2009; 86: 152-161

- (14) Graham GG, Dale MM. The Activation Of Gold Complexes By Cyanide Produced By Polymorphonuclear Leukocytes-II Evidence for the formation and biological activity of aurocyanide. *Pharmacology* 1990; 39: 1697-1702
- (15) Graham GG, Kettle AJ. The Activation Of Gold Complexes By Cyanide Produced By Polymorphonuclear Leukocytes-III The formation of aurocyanide by myeloperoxidase. *Biochem Pharmacol* 1998; 56: 307-312
- (16) Graham GG, Whitehouse MW, Bushell GR. Review: Aurocyanide, dicyanoaurate(I), a pharmacologically active metabolite of medicinal gold complexes. *Inflammopharmacology* 2008; 16: 126–132
- (17) Han JS, Tang J. Tolerance to electroacupuncture and its cross tolerance to morphine. *Neuropharmacology* 1981; 20: 593–596.
- (18) Hara H, Nakamura M, Palmaz JC, Schwartz RS. Stent design and coating on restenosis and thrombosis. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2006; 58: 377-386
- (19) Hielm-Bjorkman A, Raekallio M, Kuusela E, Saarto E, Markkola A, Tulamo RM. Double-blind evaluation of implants of gold wire at acupuncture points in the dog as a treatment for osteoarthritis induced by hip dysplasia. *Vet Rec* 2001; 149: 452-456
- (20) Hohmann M. Goldakupunktur mit Nebenwirkungen - eine Fallstudie. *Zeitschrift für Ganzheitliche Tiermedizin* 2009; 23: 44-47
- (21) Hwang YC, Egerbacher M. Anatomie und Klassifikation von Akupunkturpunkten. In: Schoen AM, Hrsg. *Akupunktur in der Tiermedizin : Lehrbuch und Atlas für die Klein- und Großtierbehandlung*. München ; Jena : Elsevier, Urban & Fischer 2009
- (22) Jaeger GT, Larsen S, Sjøli N, Moe L. Double-blind, placebo-controlled trial of the pain-relieving effects of the implantation of gold beads into dogs with hip dysplasia. *Vet Rec* 2006 ;158: 722-726
- (23) Kasper M. Goldimplantation nach Kasper und Zohmann (Wiener Methode) In: *Ganzheitliche Schmerztherapie für Hund und Katze*. Kasper M, Zohmann A. Stuttgart: Sonntag 2007; 167-201
- (24) Kim Hy, Sohn BY, Seo UK, Lee H, Hahm DH, Shim I. An exploratory study of gold wire implantation at acupoints to accelerate ulnar fracture healing in rats. *J Physiol Sci* 2009; 59: 329–333

- (25) Kjerkegaard H. Goldimplantation – Ein neuer Weg der Akupunktur. *Ganzheitsmedizin* 2008; 4: 10-13
- (26) Klitsgaard J. Goldimplants – practical experiences with 400 hip dysplasia cases in the dog. *Int. Vet. Acup. Soc., Proceedings 22<sup>nd</sup> Annual International Congress Spiez*, September 5<sup>th</sup>-8<sup>th</sup> 1996, 1-5
- (27) Kothbauer O. Über die Implantation von Goldpartikeln zur therapeutischen Beeinflussung von schmerzhaften Prozessen im Hüftgelenksbereich von Hunden – dargestellt an drei Fallbeispielen. *Tierärztl Mschr* 1997; 84: 47-52
- (28) Kothbauer O, Steingassner M. Goldimplantationen: Ein elektrophysikalisches Phänomen zur Therapie von schmerzhaften Gelenkerkrankungen bei Tieren. *Dt Ztschr F Akup* 2010; 53: 54 - 58
- (29) Kramer S, Irnich D. Akupunktur in der Schmerztherapie- Welche Effekte sind wirklich belegt? *Veterinärspiegel* 2008; 3: 144-146
- (30) Larsen A, Stoltenberg M, Danscher G. In vitro liberation of charged gold atoms: autometallographic tracing of gold ions released by macrophages grown on metallic gold surfaces. *Histochem Cell Biol* 2007; 128: 1-6
- (31) Larsen A, Kolind K, Pedersen DS, Doering P, Ostergaard Pedersen M, Danscher G, Penkowa M, Stoltenberg M. Gold ions bio-released from metallic gold particles reduce inflammation and apoptosis and increase the regenerative responses in focal brain injury. *Histochem Cell Biol* 2008; 130: 681–692
- (32) Lee AY, Eun HC, Kim Hoe, Moon KC. Multicenter study of the frequency of contact allergy to gold. *Contact dermatitis* 2001; 45: 214-216
- (33) Lessa S, Nanci M, Sebastia R, Flores E. Treatment of paralytic lagophthalmos with gold weight implants covered by levator aponeurosis. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2009; 25: 189-193
- (34) Lie K-I, Jaeger G, Nordstoga K, Moe L. Inflammatory response to therapeutic gold bead implantation in canine hip joint osteoarthritis. *Vet pathol* 2010; 00:1-7
- (35) Nejrup K, Olivarius NF, Jacobsen JL, Siersma V. Randomised controlled trial of extraarticular gold bead implantation for treatment of knee osteoarthritis: a pilot study. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 1363- 1369

- (36) Ott I. On the medicinal chemistry of gold complexes as anticancer drugs. *Coord Chem Rev* 2009; 253: 1670-1681
- (37) Pedersen MO, Larsen A, Pedersen SP, Stoltenberg M, Penkowa M. Metallic gold reduces TNF $\alpha$  expression, oxidative DNA damage and pro-apoptotic signals after experimental brain injury. *Brain Res* 2009; 1271: 103-113
- (38) Richards DG, McMillin DL, Mein EA, Nelson CD. Gold and its relationship to neurological /glandular conditions. *Int J Neurosci* 2002; 112: 31-53
- (39) Roach P, Eglin D, Rohde K, Perry CC. Modern biomaterials: a review- bulk properties and implications of surface modifications. *J Mater Sci* 2007; 18: 1263-1277
- (40) Robinson NG. Veterinary Acupuncture – An Ancient Tradition for Modern Times. *Alternative & Complementary Therapies* 2007; 10: 259-265
- (41) Sanderson RO, Beata C, Flipo RM, Genevois JP, Macias C, Tacke S, Vezzoni A, Innes JF. Systematic review of the management of canine osteoarthritis. *Vet Rec* 2009; 164: 418-424
- (42) Schrom T, Taege C, Wolf, Reinhardt A, Scherer H. Histopathologie nach Implantation von Lidgewichten. *HNO* 2006; 54: 591-598
- (43) Schulze E. Arthrosen und Goldimplantate. *Kleintiermedizin* 1999; 6: 240-244
- (44) Schulze E. Goldakupunktur oder Goldimplantate? Nur ein semantisches Problem?. *Ganzheitliche Tiermedizin* 2001; 15: 137-140
- (45) Schulze E. Die Goldimplantation nach der TCM -Diagnostik und Auswahl der Punkte. *Ganzheitliche Tiermedizin* 2002; 16; 8 – 14
- (46) Team Schweda, Schweda D (Hrsg.). *Die Magie des Goldes*. Hary: Rosenhof 2005.
- (47) Vuolteenaho K, Kujala P, Moilanen T, Moilanen E. Aurothiomalate and hydroxychloroquine inhibit nitric oxide production in chondrocytes and in human osteoarthritic cartilage. *Scand J Rheum* 2005; 34: 475-479
- (48) Wang SM, Kain ZN, White P. Acupuncture Analgesia: I. The Scientific Basis. *Anaesth Analg* 2008; 106: 602-10
- (49) Yang JP, Merin JP, Nakano T, Kato T, Kitade Y, Okamoto T. Inhibition of the DNA-binding activity of NF-kappa by gold compounds in vitro. *FEBS* 1995; 361:89-96

- (50) Zainali K, Danscher G, Jakobsen T, Jakobsen SS, Baas J, Moeller P, Bechtold JE, Soballe K. Effects of gold coating on experimental implant fixation. *J Biomed Mater Res* 2009; 88A: 274-280
- (51) Zohmann A. Elementares Gold als Therapie? Goldakupunktur bzw. Goldimplantation – nicht Alternative, sondern Chance. *Kleintier Konkret* 2003; 6: 19-23
- (52) Zohmann A. Goldstückchen, die heilen. Hintergründe, Mythen und Fakten um die Goldimplantation als Schmerzbekämpfung. *Hund Katze Pferd* 2008; 5: 38–41.

### **3 Manuskript II**

#### **Anwendung von Goldimplantaten zur Schmerztherapie bei kaniner Hüftgelenkdysplasie – eine Literaturübersicht.**

##### **Teil II - Klinische Studien und Fallberichte**

Use of gold implants as a treatment of pain related to canine hip dysplasia- a review  
Part 2: Clinical trials and case reports

A. Deisenroth, I. Nolte, P. Wefstaedt

#### **Korrespondenzadresse:**

Dr. med. vet. Patrick Wefstaedt

Klinik für Kleintiere

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover

Bünteweg 9

30559 Hannover

Email: Patrick.Wefstaedt@tiho-hannover.de

(veröffentlicht in der Zeitschrift Tierärztliche Praxis 2013; 41 (K): 244-254)

### 3.1 Zusammenfassung

Die Golddrahtimplantation/Goldakupunktur findet sich als Methode zur Schmerzbehandlung bei arthrotischen Erkrankungen im Leistungsspektrum einer zunehmenden Zahl von Tierärzten und Humanmedizinerinnen. Der erste Teil der Übersichtsarbeit zur Anwendung von Goldimplantaten bei kaniner Hüftgelenkdysplasie (kHD) gibt einen Überblick über die bekannten wissenschaftlichen Hintergründe der Effekte von Gold im Gewebe sowie zur Biokompatibilität der Implantate. Der vorliegende zweite Teil der Übersicht stellt Studien und Fallberichte vor, die sich mit den klinischen Effekten der Goldimplantation/Goldakupunktur beschäftigen. Diese werden hinsichtlich ihrer Evidenz unterschiedlichen Evidenzstufen (Evidence based Levels [EbL] I–IV) zugeordnet. Bei den Veröffentlichungen zur klinischen Wirksamkeit der Methode handelt es sich um drei doppelt geblindete, plazebokontrollierte Studien (EbL II) sowie drei retrospektive, nicht geblindete Studien (EbL IV) und fünf Fallberichte (EbL IV). Während Fallberichte und retrospektive Studien von deutlichen Behandlungserfolgen der Goldimplantation bei kHD berichten, ergab sich nur in einer der drei doppelt geblindeten, plazebokontrollierten Studien ein schmerzreduzierender Effekt. Die einzige Studie, bei der eine kinematische und kinetische Ganganalyse zur objektiven Evaluierung des Behandlungseffekts erfolgte, kommt zu dem Ergebnis, dass die Goldimplantation wirkungslos ist. Für eine abschließende Bewertung der Goldimplantation bei kHD fehlen bislang vor allem auch Ganganalysestudien, die die Wirksamkeit der Goldimplantation einer Standardtherapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika gegenüberstellen.

**Schlüsselwörter:** Goldimplantat, Goldakupunktur, Hüftgelenkdysplasie, klinische Studien, Fallberichte

### 3.2 Summary

Gold bead implantation/gold acupuncture is becoming increasingly used in veterinary medicine as a method of pain treatment in cases of osteoarthritic diseases. Part one of the overview dealing with the use of gold implants as a treatment of canine hip joint dysplasia

(cHD) introduced the method of implanting gold in tissue and publications which investigated the subsequent effects of implantation. This article focuses on publications concerning the clinical effectiveness of gold implantation within the scope of pain therapy in cHD. Due to the study design, a classification using evidence-based levels (EbL) was carried out. Three double-blind, placebo-controlled randomised studies (EbL II) were considered together with three retrospective studies on own patients (EbL IV) and five case studies (EbL IV). While the case and retrospective studies reported impressive therapeutic success in treating cHD-incurred pain with gold implantation, a pain-reducing effect through gold implantation was only demonstrated in one of the three double-blind studies. The two remaining EbL II studies found no differences between the placebo-group and the group of dogs treated with gold implantation. In one of these two studies, kinematic and kinetic gait analyses were used for objective evaluation of the effects of the treatment. Thus, the only study that carried out an objective evaluation of the therapeutic result of gold implantation came to the conclusion that the method is ineffective. For a concluding assessment of gold implantation in the case of cHD, gait analysis studies investigating the effects of gold implantation in comparison to a standard treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs are currently lacking.

**Key words:** Gold bead implant, gold acupuncture, hip dysplasia, clinical trials, case reports

### **3.3 Einleitung**

#### **3.3.1 Einsatzgebiete und Technik der Goldimplantation**

Die Goldimplantation (GI) bzw. Goldakupunktur wird als Behandlungsmethode unter anderem bei chronischen Schmerzzuständen im Zuge degenerativer Gelenkerkrankungen eingesetzt (22, 25, 40, 41). Den aus Goldimplantaten im entzündlich veränderten Gewebe freigesetzten Goldionen werden dabei lokal antiinflammatorische und analgetische Wirkungen zugeschrieben (6, 27, 28, 35). Veterinärmedizinische Indikationen stellen Hüftgelenkdysplasie (HD), Spondylosen und Spondylarthrosen sowie arthrotische Veränderungen der Zehengelenke dar (10, 22). Seltener werden die Implantate bei Gonarthrosen, Cubarthrosen (10, 22, 25, 40) oder idiopathischer Epilepsie (10, 12) eingesetzt. Unter dem Begriff Goldimplantation versteht man das dauerhafte Einbringen autoklavierter 20- bis 24-karätiger Golddrahtstücke mit 1–2 mm Länge und ca. 1 mm Stärke. Diese werden über eine weitleumige Kanüle (14 G) an anatomisch definierten Punkten in der Nähe arthrotischer Veränderungen platziert (22). Der Eingriff sollte in der Veterinärmedizin unter Allgemeinanästhesie oder Sedation stattfinden, um eine Immobilisation des Patienten zu gewährleisten (22). Die Begriffe Goldimplantation und Goldakupunktur werden in der Literatur häufig als Synonyma verwendet. Der Begriff der Goldakupunktur entstammt den Anfängen der Methode, als von einer Dauerakupunkturwirkung soliden Golds in Gewebe ausgegangen wurde. Die am Hüftgelenk regelmäßig zur Insertion verwendeten Akupunkturpunkte haben Eingang in viele Publikationen gefunden (10, 14, 16, 20, 22, 25, 26, 42) und die Implantation dort erscheint aufgrund fehlender gegenteiliger Berichte risikoarm. Basierend auf unterschiedlichen Hypothesen zum Wirkmechanismus haben sich verschiedene Vorgehensweisen bei der Goldimplantation entwickelt, die z. B. die Auswahl weiterer zu implantierender Gewebelokalisationen betreffen (22, 41, 43). Im Wesentlichen finden sich drei Strömungen: Bei der Goldakupunktur erfolgt die Implantation auf Basis der Traditionellen Chinesischen Medizin (TCM). Auch wenn nicht mehr alle auf dem Gebiet der Veterinärakupunktur tätigen Tiermediziner von einer dauerhaften Reizung eines Akupunkturpunkts durch dessen Belegung mit Goldimplantaten ausgehen, werden stets die Auswirkungen der Implantate auf die jeweiligen Akupunkturpunkte berücksichtigt (40, 41). Eine andere Herangehensweise stellt die Implantation ausgehend von einer ausschließlichen

Eigenwirkung des Goldes dar (43), bei der in der Regel eine größere Zahl an Goldstückchen oder Implantate mit vergrößerter Oberfläche („coils“) in die Nähe arthrotischer Gelenke verbracht werden. Die Golddrahtimplantation nach den Grundsätzen der „Wiener Methode“ (22, 47) nimmt eine Zwischenstellung zwischen den beiden genannten Positionen ein. Hier wird zusätzlich zu den Akupunkturpunkten je nach Schmerzsymptomatik die Implantation weiterer Nichtakupunkturpunkte empfohlen. Der Untersuchungsgang zur Festlegung der Implantationsstellen ist Bestandteil der Methode, die zum Ziel hat, den Bewegungsablauf des Patienten durch Verknüpfung von Aspekten der TCM und „westlich - wissenschaftlichen“ (22, 47) Ansätzen zu verbessern. Im Folgenden wird der Begriff der Gold(draht)implantation (GI) auch für die Goldakupunktur verwendet, da die Bewertung der potenziellen Wirkmechanismen und Effekte der GI Gegenstand von Teil 1 dieser Arbeit war (8).

### **3.3.2 Zur Geschichte der Goldimplantation**

Laut Durkes (10) begann der Tierarzt und Akupunktur Grady Young in den 1970er Jahren in den USA Hunde mit epileptiformen Anfällen zu behandeln, indem er kleine Goldkugeln subkutan an den entsprechenden Akupunkturpunkten platzierte (10). Dieser Bericht, wonach sich die Intervalle zwischen den Akupunkturbehandlungen im Vergleich zu vorausgegangenen Nadelakupunkturbehandlungen deutlich verlängerten, veranlasste Durkes, diese Methode zur „Dauerakupunkturbehandlung“ der kHD einzusetzen (10). In Europa verbreitete sich die Methode ausgehend von den skandinavischen Ländern, nachdem 1996 bei einem Kongress eine retrospektive Studie über die Behandlung von 400 Hunden mit HD vorgestellt wurde, nach der die GI bei 82% der Patienten eine Symptombefreiung bewirkte (25). Es folgten weitere Fallberichte (26, 42) und retrospektive Studien von Veterinärmedizinern, die der Methode bei korrekter Indikationsstellung eine Erfolgsquote zwischen 80 und 99% zuweisen (39, 40, 44). Seit Mitte der 1990er Jahre kommt die Methode auch in der Humanmedizin zum Einsatz (5) und war Gegenstand zweier Studien zur klinischen Wirksamkeit beim Menschen (24, 33). Lange Zeit bestand Unsicherheit, wie die berichteten positiven Effekte der GI zu erklären sind, und die Methode stand unter anderem aufgrund des Vorwurfs der Anwendung ohne ausreichende wissenschaftliche Untersuchungen zu Wirkmechanismus und Wirksamkeit in der Kritik (36). Neuere Studien liefern wichtige Erkenntnisse zu den nach Implantation ablaufenden Gewebereaktionen (6, 27, 28, 29, 35, 46).

Es bedarf dennoch weiterer Forschung, um die Mechanismen und Effekte vollständig erklären zu können.

### **3.3.3 Ziel der Übersichtsarbeit**

Im zweiten Teil dieser Übersichtsarbeit zur Goldimplantation/ Goldakupunktur beim Hund sollten klinische Studien und Fallberichte hinsichtlich ihres klinischen Nutzens in der Anwendung bei HD-bedingten Schmerzzuständen dargestellt und bewertet werden. Zielsetzung war ferner, eine Aussage zu treffen, ob diese Publikationen eine Bewertung des klinischen Nutzens der GI zur Behandlung HD-bedingter Schmerzzustände ermöglichen oder hierzu weiterführende Untersuchungen erforderlich sind.

### **3.4 Material und Methoden**

Zur Literaturrecherche wurden die Datenbanken Pubmed/medline, CAB und Google Scholar systematisch durchsucht. Als Suchbegriffe dienten Wortkombinationen mit gold\* implant\* dog/ gold\* implant\*/gold\*implant\* hip pain/gold\*acupuncture. Die Suche wurde um eine Internetrecherche erweitert, um auch Artikel aus nicht gelisteten Zeitschriften und Kongressbeiträge berücksichtigen zu können. Unberücksichtigt blieben Studien, deren Publikation lediglich auf Internetseiten erfolgte. Einbezogen wurde Literatur in deutscher und englischer Sprache. Die recherchierten klinischen Studien und Fallberichte werden anhand ihres Studiendesigns den unterschiedlichen Evidenzstufen (Level of Evidence) nach Aragon und Budsberg zugeordnet (► Tab. 1) (2, 18). Zusätzlich ist bei der Darstellung der Studien die von Kirkby et al. (23) vorgenommene Einteilung einiger Studien in Evidenzstufen angegeben. Der Text gibt eine kurze Zusammenfassung der jeweiligen Studie und ermöglicht den Vergleich wesentlicher Parameter wie Gruppengröße, Vorgehen bei Implantation oder Art der Evaluierung. Die Ergebnisse werden zusammengefasst und vergleichend diskutiert. Untersuchungen zu in vitro und in vivo stattfindenden Prozessen nach Implantation von Gold in Gewebe und mögliche Wirkmechanismen sind im ersten Teil der Übersichtsarbeit (8) dargestellt.

Evidenzklasse (EbL)	Studiendesign	Beispiele/Kommentare
I	evidenzbasierte Ergebnisse multipler, randomisierter, verblindeter, plazebokontrollierter Studien bei der betreffenden Spezies	systematische Übersichtsartikel (z. B. Metaanalysen)
II	evidenzbasierte Ergebnisse qualitativ hochwertiger, mit Kontrollgruppen geführter klinischer Studien	randomisierte, kontrollierte klinische Studien an Tieren, die natürlicherweise Träger der Erkrankung sind, durchgeführt in wissenschaftlichen Einrichtungen (z. B. wissenschaftlichen Hochschulen)
III	evidenzbasierte Ergebnisse klinischer, ohne Kontrollgruppen geführter Studien (case series, clinical series)	nichtrandomisierte, prospektive Fallvergleichsstudien; prospektiv vergleichende Studien ohne echte Randomisierung mit begrenztem subjektivem Einfluss, prospektive klinische Studien, die subjektive klinische Einschätzungen bis hin zu objektiver Ganganalyse beinhalten
IV	Evidenz von Expertenmeinungen und/oder Ergebnissen aus experimentellen oder physiologischen Studien	retrospektive Fallvergleiche; experimentelle Studien (an Versuchstieren)

**Tab. 1** Evidenzklassen/Evidence based Level (EbL) zur Evaluierung orthopädischer Operationen modifiziert nach Aragon und Budsberg (2)

**Table 1** Level of evidence for evaluation of orthopaedic surgery modified according to Aragon and Budsberg (2).

### **3.5 Aufbau und Ergebnisse der Studien und Fallberichte**

#### **3.5.1 Durkes 1992**

Bei dieser Studie handelt es sich um die erste Veröffentlichung zur Goldimplantation/Goldakupunktur als Schmerzbehandlung bei Hunden mit HD (10). Die Untersuchung wurde als retrospektive, nicht geblindete, nicht plazebokontrollierte Studie an 250 Hunden fast ausschließlich großer Rassen mit HD im Alter von 5 Monaten bis 16 Jahren (eingeteilt in drei Altersklassen) durchgeführt. Außerdem beschreibt der Autor die Behandlung von Hunden mit degenerativer Myelopathie (n = 12), ventralen Spondylosen und idiopathischer Epilepsie (n = 40) durch GI an Akupunkturpunkten. Bei allen unter 7 Jahre alten Hunden ergab sich eine 99%ige Verbesserung der Beweglichkeit und des Gangbildes, in der Altersgruppe 7–12 Jahre verbesserten sich diese beiden Parameter bei 80% der Hunde vollständig und bei 50% der 12–16 Jahre alten Hunde war eine über 75%ige Verbesserung feststellbar. In jede gewählte Gewebelokalisation wurden drei Goldstückchen implantiert, wobei die Zahl der Implantationspunkte unklar bleibt, da eine Skizze neben den drei üblicherweise verwendeten Lokalisationen zahlreiche weitere fakultativ zu belegende Punkte zeigt (s. Abb. 1 in [8]). Informationen zur Anzahl der Hunde in den drei Altersgruppen liegen nicht vor. Ferner fehlen Angaben zu Beurteilungskriterien und -methoden. Somit ist davon auszugehen, dass es sich um subjektive Einschätzungen handelt, vermutlich erhoben durch Befragung der Patientenbesitzer. Es findet sich lediglich der allgemeine Hinweis, dass ein Hund eine positive Reaktion auf die Behandlung zeigt, wenn er nach der GI mindestens 50% der Zeit des Tages aufstehen und sich selbständig bewegen kann. Wie dieser Zeitraum während des Tages praktisch ermittelt wurde, ist nicht näher beschrieben. Details zu dem Grad der Lahmheit bzw. den Beschwerden vor der GI fehlen. Diese Studie ist nach den Kriterien von Aragon und Budsberg (2) in die Evidenzklasse (EbL) IV einzustufen.

#### **3.5.2 Klitsgaard 1996**

Die Ergebnisse der GI bei einer großen Zahl an Hunden mit HD wurden als Kongressbeitrag vorgestellt (25), jedoch nicht in einer wissenschaftlichen Zeitschrift publiziert. Die Auswertung umfasst 400 GI. Bei jedem Hund wurden drei Akupunkturpunkte in der Umgebung des Hüftgelenks (Gb 29, Gb 30 und Bl 54) mit je drei Goldstückchen bestückt.

Der Behandlungserfolg wurde anhand telefonisch übermittelter Einschätzungen der Patientenbesitzer im wöchentlichen Abstand über 2 Monate kontrolliert. Die Besitzer waren angehalten, Rückfälle anzuzeigen. Im Gegensatz zur Studie von Durkes (10) finden sich hier mehr Informationen zu den Patienten wie Anzahl der Hunde in den drei Altersgruppen, Geschlecht und Rasse, Grad sowie uni- oder bilaterales Vorliegen der HD. In dieser retrospektiven, ohne Kontrollgruppe geführten Studie waren 82% der Hunde nach GI beschwerdefrei, 8% der Hunde zeigten lediglich nach stärkerer Belastung geringe vorübergehende Beschwerden. Bei der Studie handelt es sich nach unserer Einschätzung um eine EbL-IV-Studie, basierend auf den Kriterien von Aragon und Budsberg (2).

### **3.5.3 Schulze 2001**

In dieser Studie wurden 626 Hunde mit Schmerzen durch Hüftgelenkarthrosen mit Goldakupunktur behandelt (40). Bei 76% der Hunde kam es zur Beschwerdefreiheit und bei 16% verringerte sich die Symptomatik deutlich. Einzelheiten zu den Beurteilungsstufen oder den Lahmheitsgraden vor und nach der Intervention fehlen. Eine frühere Veröffentlichung, die die Behandlung eines Teils dieser Patienten (n = 68) zwischen 1997 und 1998 beschreibt, geht detaillierter auf die Klassifizierungen ein (39). Hier besserten sich bei 80% der Hunde die Beschwerden binnen weniger Tage, bei 10% stellten sich in den ersten 3 Wochen nach der Intervention Erfolge ein (39). Bei dieser retrospektiven, nicht geblindeten, nicht plazebokontrollierten Studie an eigenen Patienten wurde der Effekt der Goldakupunktur anhand der subjektiven Einschätzung durch Patientenbesitzer oder überweisenden Tierarzt spätestens 3 Monate nach der Behandlung evaluiert. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte nicht. Die Studie ist somit unserer Einschätzung nach, den Kriterien von Aragon und Budsberg (2) folgend, als EbL-IV-Studie zu betrachten.

### **3.5.4 Hielm-Björkman et al. 2001**

In dieser doppelt geblindeten, plazebokontrollierten Studie wurden 38 randomisiert zwei Gruppen (► Tab. 2) zugeordnete Hunde untersucht (16). In 44% der Fälle handelte es sich um Tiere mit einer mindestens 2 Jahre andauernden Schmerzgeschichte. Bei 22% der Hunde hatte auch eine vorausgegangene Operation (Femurkopfhalsresektion/ n = 3, Pektineusmyotomie/n = 4) die Schmerzsymptomatik nicht verbessert. In der

Behandlungsgruppe erfolgte eine GI an den für die Hüfte beschriebenen Akupunkturpunkten (Gb 29, Gb 30, und Bl 54) sowie in einzelnen Fällen an zusätzlichen Punkten, die durch Messung des Hautwiderstands ermittelt worden waren. Pro Akupunkturpunkt wurde ein Goldstückchen durch eine 14 G starke Nadel eingesetzt. In der Kontrollgruppe fand lediglich eine Penetration der Haut an Nichtakupunkturpunkten statt. Die Gabe von nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAIDs) war im Fall einer deutlichen Schmerzsymptomatik erlaubt. Im Rahmen verblindeter Kontrollen wurden die Hunde am Tag 0 sowie 4 Wochen, 3 Monate und 6 Monate nach der Behandlung sowohl durch Tierärzte (Begutachtung von Videoaufzeichnungen der Hunde in unterschiedlichen Bewegungen sowie bei Manipulationen am Hüftgelenk) als auch durch die Besitzer (Evaluierung anhand von Fragebögen) beurteilt. Zwischen Kontroll- und Behandlungsgruppe waren keine Unterschiede zu verzeichnen. Da sich bei Hunden beider Gruppen binnen 6 Monaten Schmerzsymptomatik und Beweglichkeit deutlich verbesserten, wurde ein Plazeboeffekt vermutet (► Tab. 3). In röntgenologischen Kontrolluntersuchungen nach 6 Monaten fand sich kein Hinweis auf Migration der Goldimplantate. Bei dieser Studie handelt es sich laut Kirkby et al. (23) um eine EbL-II-Studie. Die eigene Evaluierung kam zu dem gleichen Ergebnis.

Titel der Studie	Autor/Jahr	Evidenzklasse (EbL)	Art der Studie	Implantation an Akupunkturpunkten/Nichtakupunkturpunkten	Beobachtungszeitraum
Evaluation of implants of gold wire an acupuncture points in the dog as treatment for OA induced by HD (16)	Hjelm-Björkman et al. 2001	II	doppelgeblindete, randomisierte, plazebokontrollierte klinische Studie	Gb 29, Gb 30, Bl 54; in vier Fällen ein bis drei zusätzliche Punkte an Orten mit verändertem Hautwiderstand; ein Implantat pro Lokalisation	6 Monate
Gait analysis of dogs with HD treated with gold bead implantation acupuncture (4)	Bolliger et al. 2002	II	doppelgeblindete, randomisierte, plazebokontrollierte klinische Studie	Gb 29, Gb 30, Bl 54; in einer unbekanntem Zahl an Fällen Implantation an zusätzlichen Punkten mit verändertem Hautwiderstand; Anzahl der Implantate pro Lokalisation unbekannt	3 Monate
The pain relieving effects of the implantation of gold beads into dogs with hip dysplasia (20)	Jaeger et al. 2006	II	doppelgeblindete, randomisierte, plazebokontrollierte klinische Studie	Implantation an fünf Akupunktur- bzw. Triggerpunkten nach dem von Bolliger et al. (4) und Hjelm-Björkman et al. (16) beschriebenen Vorgehen; zwei Implantate pro Lokalisation	6 Monate
Two-years follow-up study of the pain relieving effect of gold bead implantation in dogs with hip OA (21)	Jaeger et al. 2007	III	nicht geblindete, prospektive klinische Studie		18 bzw. 24 Monate

**Tab. 2** Übersicht über die Studien der Evidenzklassen/Evidence based Level (EbL) II und III

**Table 2** Summary of studies with evidence-based levels (EbL) II and III.

### 3.5.5 Bolliger et al. 2002

Diese Studie (4) wurde als doppelt geblindete, plazebokontrollierte, randomisierte Studie an 19 Hunden großer Rassen durchgeführt und ist in Übereinstimmung mit der von Kirkby et al. (23) vorgenommenen Einstufung als EbL-II-Studie zu bewerten. Die Hunde der GI-Gruppe erhielten nach Auffinden der Akupunkturpunkte (Gb 29, Gb 30 und Bl 54) mittels Impedanzmessung der Haut Goldimplantate an den jeweiligen Lokalisationen an beiden Hüftgelenken. In Einzelfällen wurde zusätzlich an so genannten Triggerpunkten implantiert. Die Anzahl der Implantate pro Lokalisation ist nicht bekannt. Die Untersuchungen erfolgten vor dem Eingriff sowie 4 Wochen und 3 Monate nach Studienbeginn und umfassten sowohl die Beurteilung des Hundes durch den Besitzer als auch von tierärztlicher Seite mittels orthopädischer Untersuchung und ganganalytischer Parameter (► Tab. 2). Letztgenannte setzten sich aus kinematischen (Gelenkwinkelverlaufskurven des Hüftgelenks) und kinetischen Messungen (vertikale Bodenreaktionskräfte ) zusammen, die während des Führens der Hunde über eine Kraftmessplatte durchgeführt wurden. Die Tierbesitzer erhielten zu Beginn der Studie Fragebögen, die zu den beiden Untersuchungsterminen dahingehend ergänzt wurden, ob bei den Beurteilungskriterien (z. B. Bewegungsverhalten, Schmerzsymptome) eine Verbesserung, Verschlechterung oder keine Veränderung feststellbar war. Eine etwaige Schmerzmedikation der Hunde wurde mindestens 2 Wochen vor Studienbeginn abgesetzt. Im Studienverlauf war eine Schmerzmedikation mit NSAIDs im Gegensatz zu den anderen beiden doppelt geblindeten, plazebokontrollierten Studien (16, 20) nicht zulässig. Zu Studienbeginn und an den beiden Kontrollterminen wurden hämatologische und blutchemische Untersuchungen durchgeführt. Röntgenaufnahmen wurden vor Behandlung, direkt nach dem Eingriff sowie nach 3 Monaten angefertigt. Beim Vergleich beider Gruppen bestanden, abgesehen von einer auffälligen Abnahme der Stützkraft 4 Wochen nach GI, keine Unterschiede bezüglich der kinetischen und kinematischen Parameter (► Tab. 3). Die Studie zeigte somit keine Verbesserung der klinischen Symptomatik durch GI im Vergleich zur Plazebogruppe bei kHD. Die Werte der Blutparameter lagen im Referenzbereich. Eine Migration der Implantate wurde nicht beschrieben.

### 3.5.6 Jaeger et al. 2005–2007

Der erste Teil der Studien von Jaeger et al. (20) wurde an 78 Hunden über ein halbes Jahr als doppelt geblindete, plazebokontrollierte Studie durchgeführt. Die Gruppenzuteilung erfolgte randomisiert, wobei in einer vorherigen Studie (19) ermittelte Stratifizierungsfaktoren, die bei der Evaluierung hüftbedingter Schmerzen eine Rolle spielen können (z. B. Alter und Gewicht der Tiere), Berücksichtigung fanden. Die Verteilung der Hunde auf die beiden Gruppen war hinsichtlich Geschlecht, Alter, Gewicht, Grad der HD (Beurteilung anhand von Röntgenaufnahmen), Dauer der Schmerzsymptome sowie in Bezug auf bestimmte dem Verhalten zuzuordnende Kriterien ausgewogen. Nach Aufhebung des Zuteilungscodes und anschließender GI bei einem Großteil der Hunde (n = 33) aus der Plazebogruppe wurden die Untersuchungen für weitere 18 Monate als offene Studie fortgesetzt (21) (► Tab. 2). Im Unterschied zur Studie von Hielm-Björkman et al. (16) blieben Hunde ausgeschlossen, die in der Vergangenheit mittels Akupunktur behandelt oder zur Linderung hüftlokalisierter Schmerzen operiert worden waren, ebenso Hunde im Alter von über 8 Jahren. Zudem wurden abweichend zum Vorgehen von Hielm- Björkman et al. (16) in der GI-Gruppe regelmäßig fünf Akupunktur- bzw. Triggerpunkte je Hüftseite mit jeweils zwei Goldstückchen versorgt. NSAIDs wurden mindestens 2 Wochen vor Studienbeginn, Kortikosteroide mindestens 3 Monate zuvor abgesetzt. Im Studienverlauf war jedoch analog zur Untersuchung von Hielm-Björkman et al. (16), die Gabe von NSAIDs erlaubt und wurde entsprechend protokolliert. Die Evaluierung des Behandlungserfolgs erfolgte nach 2 Wochen, 3 Monaten und 6 Monaten. Den Studienergebnissen lagen subjektive Beurteilungsmethoden zugrunde: die tierärztliche Beurteilung von Videoaufzeichnungen standardisierter Bewegungszyklen und die Auswertung von Besitzer- Fragebögen zu unterschiedlichen Zeitpunkten (► Tab. 3). Jaeger et al. (20) ermittelten im ersten Teil ihrer Studie einen schmerzreduzierenden Effekt der GI im Beobachtungszeitraum von 6 Monaten im Vergleich zur Plazebo (P)-Gruppe. Zu den Zeitpunkten von 2 Wochen und 3 Monate nach der Implantation lagen jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen GI- und P-Gruppe vor. Sechs Monate nach der GI zeigten 30 der 36 versorgten Hunde (83,3%) und 25 der 42 Hunde (59,5%) in der P-Gruppe eine verbesserte Schmerzsymptomatik, basierend auf dem Gesamteindruck des Tierbesitzers hinsichtlich Mobilität, Lahmheit, Steifheit und Bewegungsverhalten. Den auch in der P-Gruppe vorliegenden signifikanten Effekt werteten die Autoren als Plazeboeffekt. Die

tierärztliche Beurteilung der Schmerzreaktion bei Manipulation der Hüftgelenke (Rotation, Extension, Flexion) anhand von Videoaufnahmen ergab in der P-Gruppe an allen drei Untersuchungsterminen eine deutlich reduzierte Schmerzsymptomatik. 6 Monate nach der GI zeigte sich in der GI-Gruppe eine im Vergleich zur P-Gruppe deutlichere Verminderung der Schmerzhaftigkeit gegenüber dem Zeitpunkt vor dem Eingriff ( $p = 0,03$ ), was der Besitzereinschätzung zu diesem Zeitpunkt entspricht. Ob Tierärzte die Manipulationen am Hüftgelenk für die Videoaufnahmen vornahmen, bleibt anhand der Beschreibung des Studienaufbaus unklar. Insgesamt ergab die tierärztliche Videoauswertung in beiden Gruppen eine Reduktion der Lahmheit (GI-Gruppe: Studienbeginn: 20/36 Hunde, nach 6 Monaten 7/36 Hunde; P-Gruppe: Studienbeginn: 22/42 Hunde, nach 6 Monaten 11/42 Hunde). Allerdings differierte die Abnahme der Lahmheit zwischen GI- und P-Gruppe nicht. In den ersten 4 Wochen nach dem Eingriff benötigten vier Hunde der GI-Gruppe und ein Hund der P-Gruppe NSAIDs. Zwischen 3 und 6 Monaten post interventionem konnte bei allen Hunden der GI-Gruppe auf Schmerzmittel verzichtet werden, während acht Hunde der P-Gruppe NSAIDs erhielten. Der erste Teil der Studien von Jaeger et al. (20) wurde von Kirkby et al. (23) nach den Kriterien von Aragon und Budberg (2) dem EbL II zugeordnet. Dies entspricht der eigenen Einschätzung. Wie oben beschrieben wurde nach 6 Monaten der Randomisierungscode aufgehoben und 33 Hunde der P-Gruppe erhielten ebenfalls Goldimplantate (21). Eine Nachuntersuchung fand 24 Monate nach Studienbeginn bei 73 Hunden statt. Zu diesem Zeitpunkt lag die GI bei 34 Hunden 2 Jahre zurück, 32 Hunde stammten aus der ursprünglichen P-Gruppe und wurden somit 18 Monate zuvor mit Goldimplantaten behandelt. Sieben Hunde ohne GI dienten als Kontrollgruppe. Nach Abschluss des 18-monatigen Beobachtungszeitraums des zweiten Teils der Studie stellten die Autoren im Vergleich zum ersten Teil (20) eine Verbesserung der Schmerzsymptomatik fest. Die klinische Besserung war bei den Hunden mit GI auffällig stärker ausgeprägt als bei den Kontrolltieren. Bei der tierärztlichen Lahmheitsuntersuchung ergab sich 24 Monate nach Studienbeginn, ebenso wie bei in der doppelt geblindeten Studie, kein Unterschied zwischen GI- und P-Gruppe. Die Schmerzhaftigkeit der Hüfte hatte sich sowohl nach den Ergebnissen der tierärztlichen Beurteilung als auch nach Einschätzung der Tierbesitzer bei den mit GI behandelten Hunden im Vergleich zur Kontrollgruppe reduziert. Angaben zu den Resultaten der Röntgen- und Blutuntersuchungen, die 2 bzw. 1,5 Jahre nach der GI durchgeführt wurden,

fehlen. Die Fortsetzungsstudie (21) wurde von Kirkby et al. (23) als EbL III klassifiziert. Die aufgehobene Verblindung, die deutlich geringere Zahl an Hunden in der ehemaligen P-Gruppe (n = 7), die als Kontrollgruppe diente, und die nur einmalige Evaluierung am Studienende mindern die Aussagekraft dieser Untersuchung und führen auch nach eigener Einschätzung zu einer Einstufung in EbL III.

### 3.5.7 Fallberichte (23, 38, 39)

Ein Überblick über die Fallberichte, die eine Anwendung der GI zur Schmerztherapie bei kHD beschreiben, findet sich in Tab. 3. In den aufgelisteten Fällen wurde durch die Goldimplantation/ -akupunktur Beschwerdefreiheit über den angegebenen Beobachtungszeitraum erreicht (Einzelheiten s. Tab. 3).

Studie	Anzahl Hunde (GI/P)	Untersucher	Methode der Beurteilung	Gruppe	Ergebnisse*		
					+	±	-
Bolliger et al. (4)	9/9	Besitzer	Fragebogen	GI	3	4	2
				P	3	6	0
		Tierärzte	klinische Lahmheitsuntersuchung	GI	1	5	3
				P	2	4	3
			Kraftmessplatte, Kinematik	GI, P	keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen nach 12 Wochen		
Hielm-Björkman et al. (16)	19/19	Besitzer	Fragebogen	GI, P	keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, Placeboeffekt nachgewiesen		
		Tierärzte	Auswertung von Videoaufnahmen von Gangbild und Hüftgelenkfunktion	GI, P			
Jaeger et al. (20)	36/42	Besitzer	Fragebogen, vier unterschiedliche Typen (Likert-Skala, VAS-Skala, numerische Rating-Skala, qualitativ ordinale Abfrage)	GI, P	signifikante Verbesserung der Mobilität und reduzierte Schmerzhaftigkeit der mit GI behandelten Hunde, Placeboeffekt nachgewiesen		
		Tierarzt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beurteilung der Schmerzhaftigkeit der Hüfte bei Manipulation (4-Punkte-Skala)</li> <li>• Auswertung von Videoaufnahmen zur Lahmheitsbeurteilung</li> </ul>	GI, P			
Jaeger et al. Follow up (21)	66 GI/ 7 Kontrolle	Besitzer	s. o.		Verbesserung der Mobilität und reduzierte Schmerzhaftigkeit 24 (18) Monate nach GI		
		Tierarzt	s. o.				

GI = Goldimplantation, P = Placebo; \*Ergebnisse: + = Verbesserung, ± = keine Veränderung, - = Verschlechterung

**Tab. 3** Ergebnisse der Studien der Evidenzklassen/Evidence based Level (EbL) II und III  
**Table 3** Results of studies with evidence-based levels (EbL) II and III.

### **3.6 Ortsständigkeit der Implantate, mögliche Nebenwirkungen und Einschränkungen im Hinblick auf weitere diagnostische Maßnahmen (MRT)**

Die Ortsständigkeit von Goldimplantaten wurde in einer EbL-II Studie am Hund (16) nach 6 Monaten und in zwei Studien am Menschen (24, 33) nach 12 Monaten röntgenologisch überprüft. Bereits in einer der ersten Veröffentlichungen zur GI wird eindringlich vor einer intraartikulären Insertion von Goldstückchen gewarnt (10). Eine Perforation der Gelenkkapsel durch Goldimplantate wurde im Rahmen einer Dissertation zur endoskopischen Exploration des kaninen Hüftgelenks (45) dokumentiert, wobei sich nicht rekonstruieren ließ, ob diese Perforation durch Migration oder fehlerhafte Implantation entstand. In der Literatur sind Stellungnahmen zur GI von auf dem Gebiet der Veterinärakupunktur tätigen Tiermedizinern kontrovers (36, 37). Eine kritische Veröffentlichung bezüglich einer potenziellen Patientengefährdung setzt die GI jedoch mit einer als Permanentakupunktur bezeichneten Sonderform japanischer Nadelakupunktur beim Menschen gleich, die unter dem Begriff „Hari“ bekannt ist (36). Die Zahl eingesetzter Nadeln mit einer Länge von 10–15 mm variiert von einigen wenigen bis zu mehreren Tausend pro Patient. Fallberichte ernsthafter bis lebensbedrohlicher Komplikationen durch Nadelmigration (11, 34) beziehen sich auf diese Form der Nadelakupunktur und nicht auf die GI. In den klinischen Studien, in denen der Sitz der Goldimplantate röntgenologisch überprüft wurde, konnte keine Migration festgestellt werden (16, 24, 33). In der Studie von Bolliger et al. (4) kam es bei einem Hund 4 Wochen post implantationem zu hochgradiger Lahmheit und Zellulitis an einer Hintergliedmaße, wobei auf die Ursachen nicht eingegangen wird. Des Weiteren liegen zwei Publikationen zum Fall einer Dogge vor, deren gestörtes Allgemeinbefinden die Autorinnen auf die GI zurückführten (13, 17). Näheres zur Biokompatibilität der Goldimplantate wird im ersten Teil der vorliegenden Übersichtsarbeit (8) beschrieben. Bei Patienten mit Goldimplantaten stellt sich die Frage nach der Unbedenklichkeit einer magnetresonanztomographischen Untersuchung (MRT): Bei der MRT-Untersuchung wird der Körper einem magnetischen Feld ausgesetzt, wobei es bei hohen Feldstärken zu Migration oder Erwärmung metallischer Implantate kommen kann (38). Nach Schrom et al. (38), die den Einfluss der MRT auf Oberlidimplantate (eingesetzt zur Therapie des Lagophthalmus des Menschen) untersuchten, sind Reingoldimplantate bis zu einer Feldstärke von 3 Tesla hinsichtlich Erwärmung und Bewegungsverhalten medizinisch unbedenklich. Marra et al. (30) stellten bei Ratten bei einer

Feldstärke von 1,5 Tesla keine Gewebeschäden durch Migration oder Erwärmung der Goldimplantate fest. Weiterhin kann die Bildqualität durch Artefakte um die Implantate herum beeinträchtigt sein, wenngleich bei dem Reingoldimplantat mit einem Artefaktsaum von 2 mm (1,5 Tesla) und 4 mm (3 Tesla) die geringste Artefaktbildung im Vergleich zu anderen untersuchten Implantaten vorlag (38).

### **3.7 Diskussion**

Unter den Veröffentlichungen zur klinischen Wirksamkeit von Goldimplantaten finden sich drei doppelt geblindete, plazebokontrollierte, randomisierte Studien (EbL II) (4, 16, 20). Eine dieser Studien wurde nach Aufhebung des Randomisierungs-codes und GI bei einigen Hunden der P-Gruppe über 18 Monate als nicht geblindete offene Studie fortgeführt (EbL III) (21). Außerdem wurden in der vorliegenden Übersicht drei retrospektive, nicht geblindete Studien (EbL IV) (10, 25, 40) sowie fünf Fallberichte (EbL IV) vorgestellt (26, 41, 42). Bei den Studien und Kasuistiken, die der Evidenzstufe IV (EbL IV) zuzuordnen sind, handelt es sich um Artikel, die in tierärztlichen Zeitschriften oder als Kongressbeiträge veröffentlicht wurden und den beschriebenen Suchkriterien folgen. Diese entsprechen nach unserem Kenntnisstand im Hinblick auf die positiv beurteilten Behandlungsergebnisse weiteren Veröffentlichungen, die nicht in wissenschaftlichen Fachzeitschriften publiziert wurden, aber beispielsweise auf Internetseiten von Tierärzten stehen, die ihre Erfahrungen mit der GI darstellen. Während Fallberichte und retrospektive Studien von eindrucksvollen Therapieergebnissen durch die GI bei kaniner HD berichten (10, 25, 26, 40, 42), ergab sich ein schmerzreduzierender Effekt durch GI nur in einer der drei doppelt geblindeten, plazebokontrollierten Studien (20) sowie in deren Fortsetzung als nicht geblindete, offene Studie (21). Die Ergebnisse der Besitzerbefragungen von Jaeger et al. (20), bei denen Patientenbesitzer die schmerzlindernden Effekte der GI in 89% der Fälle als gut bis sehr gut bezeichneten, decken sich mit den Resultaten zum Behandlungserfolg der retrospektiven, nicht geblindeten Studien. In den anderen beiden EbL II- Studien konnte kein Effekt der GI nachgewiesen werden (4, 16). Ein in zwei der doppelt geblindeten Studien (16, 20) beschriebener Plazeboeffekt ist bei der Interpretation der Ergebnisse der Fallberichte und retrospektiven, nicht geblindeten Studien zu berücksichtigen und wird im entsprechenden Abschnitt unten diskutiert.

### 3.7.1 Unterschiede zwischen EbL-II/III- und EbL-IV-Studien

Bei Hunden mit HD finden sich häufig auch arthrotische Veränderungen an Wirbelsäule, Knie-, Ellbogen- oder auch Zehengrundgelenken, die Gangbild und Gliedmaßenbelastung beeinflussen können (22). Im Fall der Studien und Fallberichte mit EbL IV wurde das Therapieprotokoll zur GI teilweise je nach Grad und Lokalisation der für die Schmerzsymptomatik relevanten Veränderungen erstellt und z. B. hinsichtlich Implantatzahl, Auswahl der beteiligten Gelenke und Belegung zusätzlicher Punkte variiert (22). Dagegen beschränkte sich die GI in den doppelt geblindeten, plazebokontrollierten Studien (EbL II/III) unabhängig von Lahmheitsgrad und Schmerzsymptomatik der Patienten auf das Hüft - gelenk (4, 16, 20). Es ist denkbar, dass die Anpassung der GI an die individuelle Schmerzsymptomatik das Behandlungsergebnis beeinflusst. Die Evaluierung des Behandlungserfolgs basiert in den Fallberichten und retrospektiven Studien auf einfachen Beurteilungskriterien (z. B. der telefonischen Abfrage einzelner Parameter wie Bewegungsverhalten, Allgemeinbefinden, Schmerzsymptome) (25, 40). Kritisch zu betrachten ist, dass der Methode wie in der ersten nicht plazebokontrollierten Studie ein Erfolg bei 99% der behandelten Patienten unter 7 Jahren zugeschrieben wird, aber Angaben zur Anzahl der Hunde in den Altersgruppen sowie zu den Beurteilungskriterien und -methoden fehlen. Zu Letzterem findet sich lediglich der allgemeine Hinweis, dass ein Tier eine positive Reaktion auf die Behandlung zeigt, wenn es mindestens 50% der Zeit des Tages aufstehen und sich selbständig bewegen kann (10). Abgesehen davon, dass nicht beschrieben ist, wie die Dauer der täglichen Aktivität gemessen wurde, erscheint dieses Kriterium zur Beurteilung des klinischen Effekts der GI ungeeignet, da alters-, typ- und rasseabhängige Unterschiede im Bewegungsverhalten unberücksichtigt bleiben und außer Acht gelassen wird, dass das Bewegungsverhalten vor allem älterer Hunde stark vom Bewegungsangebot durch den Besitzer abhängt. In den doppelt geblindeten, plazebokontrollierten, randomisierten Studien dienten zur Beurteilung des klinischen Effekts der GI unterschiedliche Methoden, die mit einer Ausnahme (4) auf personenbezogener Einschätzung basierten. So erfolgten eine Bewertung von Bewegungsverhalten und Allgemeinbefinden durch den Hundebesitzer zu unterschiedlichen Zeitpunkten (16, 20), eine tierärztliche Beurteilung der Lahmheit (4, 16, 20, 21), der Schmerzhaftigkeit bei geführten Bewegungen des Hüftgelenks (16, 20, 21) sowie in einem Fall die Erhebung kinetischer und kinematischer Parameter (4).

### **3.7.2 Beurteilung des Placeboeffekts**

In zwei der prospektiven Studien wurde ein Placeboeffekt festgestellt (16, 20). Der Beobachtung, dass sich sowohl in der GI- als auch in der P-Gruppe die Schmerzsymptomatik verringerte, können verschiedene Ursachen zugrunde liegen: Generell ist zu erwähnen, dass für das akupunkturpunktferne Einbringen von Nadeln, ebenso wie für die Nadelinsertion in Akupunkturpunkte, schmerzreduzierende Effekte beschrieben wurden, weshalb diese Art der Placebokontrolle bei humanmedizinischen Studien zur Überprüfung einer Akupunkturwirkung abgelehnt wird (7). Für die Veterinärmedizin existieren derartige Untersuchungen bislang nicht. Ein ähnlicher schmerzreduzierender Effekt bei den placebobehandelten Tieren (Hautpenetration an Nichtakupunkturpunkten) in den Studien von Hielm-Björkmann et al. (16) und Jaeger et al. (19) ist jedoch denkbar, sodass diese Placebokontrolle für die Beurteilung eines Akupunkturerfolgs der GI kritisch zu sehen ist. Daher sollte dieser Aspekt bei zukünftigen Studien Berücksichtigung finden. So könnte beispielsweise durch objektive Messmethoden und den direkten Vergleich zwischen GI und einer nachgewiesenen wirksamen Schmerztherapie (NSAIDs) auf eine Placebogruppe verzichtet werden.

### **3.7.3 Unterschiede zwischen den einzelnen EbL-II bzw. EbL-III-Studien**

Die Studien unterscheiden sich hinsichtlich der eingesetzten Beurteilungsmethoden: Bolliger et al. (4) nutzten als Einzige kinematische und kinetische Parameter zur Ganganalyse und objektivierten die Veränderungen messbar, während die Evaluierung durch die Besitzer in den Hintergrund trat. Die beiden anderen EbL-II Studien basieren auf Besitzerbeurteilungen sowie tierärztlichen Untersuchungen (16, 20), womit jeweils rein subjektive Kriterien zugrunde gelegt wurden. Die tierärztliche Untersuchung beschränkte sich bei Bolliger et al. (4) auf eine Lahmheitsuntersuchung vor der Intervention und an den Kontrollterminen. In den beiden anderen Studien erfolgte bei allen Patienten eine tierärztliche Auswertung von Videoaufnahmen des Gangbilds sowie der Schmerzreaktion bei Manipulationen des Hüftgelenks (16, 20), wobei unklar bleibt, ob Tierärzte diese Manipulationen vornahmen. Die Studie von Bolliger et al. (4) ist damit im Hinblick auf den Einsatz objektiver Messmethoden und den Verzicht auf die Schmerzmittelgabe im Untersuchungszeitraum den anderen beiden EbL-II-Studien überlegen. Wenngleich die vergleichsweise geringe Zahl untersuchter Hunde

(n = 19 vs. Jaeger et al. [20]: n = 78, Hielm-Björkman et al. [16]: n = 38) ihre Aussagekraft mindert, ist aufgrund der objektiveren Messmethode davon auszugehen, dass im Vergleich zu den anderen beiden Studien eine geringere Tierzahl ausreicht, um gegebenenfalls Effekte der GI nachzuweisen. In der Studie von Jaeger et al. (20) ergab sich in der GI-Gruppe im Vergleich zur P-Gruppe eine Verminderung der Schmerzsymptomatik um 29,5%. Die Autoren erklären diesen Unterschied unter anderem durch einen möglichen Einfluss in der Auswahl der Hunde. Beispielsweise blieben – im Gegensatz zur Studie von Hielm-Björkman et al. (16) – Hunde mit einem Alter über 8 Jahre oder anderen Vorbehandlungen als der Gabe von NSAIDs von der Studie ausgeschlossen. In der Tat konnten Jaeger et al. (19) zeigen, dass das Alter der einzige Faktor unter den untersuchten Stratifizierungsfaktoren ist, der das Studienergebnis dahingehend beeinflusst, dass jüngere Tiere offenbar besser auf die Therapiemaßnahme ansprechen. Die EbL-II-Studien unterscheiden sich auch im Beobachtungszeitraum: 3 Monate bei Bolliger et al. (4), jeweils 6 Monate in den anderen beiden Studien (16, 20). Die als offene Studie weitergeführte Untersuchung von Jaeger et al. (21) (EbL III) begleitet die mit GI behandelten Hunde für weitere 18 Monate nach Aufhebung der Verblindung. Grundsätzlich erscheint für die bestmögliche Beurteilung eines potenziellen Behandlungserfolgs der GI ein langer Untersuchungszeitraum, wie beispielsweise in den Studien von Jaeger et al. (20, 21), wünschenswert, da bei der GI allenfalls langfristige Effekte zu erwarten sind. Kurzfristig zeigte sich in einer Studie 4 Wochen nach der Implantation sogar eine verschlechterte Gliedmaßenbelastung (4).

Titel der Studie	Autor/Jahr	Methoden der Beurteilung	Evidenzklasse (EbL)	Anzahl der Fälle	Details zum Patienten	Ergebnisse
Über die Implantation von Goldpartikeln zur therapeutischen Beeinflussung von schmerzhaften Prozessen im Hüftgelenkbereich (26)	Kothbauer 1997	subjektiv: Beurteilung durch Besitzer und eigene Kontrolluntersuchungen	IV	2 (3)	Fall 1: keine HD Fall 2: DSH weiblich, 6 Jahre, hgr. Lahmheit vor GI Fall 3: DSH männlich, 2 Jahre, HD beidseits, Subluxation links, hgr. Lahmheit vor GI	Fall 1: nicht berücksichtigt Fall 2: dtl. Besserung (lahmheitsfrei) über 7-jährigen Beobachtungszeitraum Fall 3: lahmheitsfrei nach 2 Wochen bis zur Euthanasie ca. 1 Jahr später aufgrund anderer Erkrankung
Die Goldimplantation nach der TCM-Diagnostik und Auswahl der Punkte (41)	Schulze 2002	subjektiv: Beurteilung durch Besitzer und eigene Kontrolluntersuchungen	IV	2 (3)	Fall 1: DSH weiblich, 6 Jahre, hgr. HD beidseits, Subluxation rechts Fall 2: Zustand nach Femurkopfresektion Fall 3: Border Collie, weiblich, 6 Jahre, HD, hgr. Lahmheit	Fall 1: dtl. Besserung nach 6 Tagen, beschwerdefrei nach 2 Wochen Fall 2: nicht berücksichtigt Fall 3: dtl. Besserung nach 5 Tagen, beschwerdefrei nach 10 Tagen
Acupuncture and gold bead implant for hip dysplasia in german shepherd (42)	Scognamillo-Szabo et al. 2010	subjektiv: Beurteilung durch Besitzer und eigene Kontrolluntersuchungen	IV	1	DSH, weiblich, 9 Jahre, hgr. Lahmheit, beidseitige HD, Subluxation, keine Besserung auf NSAIDs	Beschwerdefreiheit nach Nadelakupunkturbehandlung (8x in wöchentlichen Abständen), im Anschluss Golddrahtimplantation und anhaltende Beschwerdefreiheit über 1-jährigen Beobachtungszeitraum

dtl. = deutliche, DSH = Deutscher Schäferhund, EbL = evidence based level, GI = Goldimplantation, hgr. = hochgradig

*Tab. 4 Übersicht über die Fallberichte zur Anwendung der Goldimplantation zur Schmerztherapie bei kaniner Hüftgelenkdysplasie und erzielte Ergebnisse*

*Table 4 Summary of case reports using gold implants for pain treatment in cases of canine hip dysplasia, including results obtained.*

Weiterhin ist zu bedenken, dass ein Therapieverfahren, bei sich dem sich eine eventuelle Schmerz - bzw. Lahmheitsreduktion nach frühestens 6 Monate erzielen lässt (20, 21) bzw. innerhalb von 3 Monaten (4) bzw. 6 Monaten (16) nicht nachgewiesen werden kann, sicherlich nicht die Erwartungen an eine adäquate Schmerztherapie erfüllt. Ein weiterer Unterschied zwischen den Studien besteht im Vorgehen bei Implantation, insbesondere hinsichtlich Anzahl der Implantationspunkte und der Goldstückchen pro Punkt. Jaeger et al. (20) implantierten regelmäßig an fünf Punkten je zwei Goldstückchen, Hielm-Björkman (16) in der Regel an drei Punkten je eines (16). Bolliger et al. (4) belegten ebenfalls meist drei Punkte (Gb 29, Gb 30, Bl 54), wobei Angaben zur Anzahl der jeweils eingebrachten

Implantate fehlen. Die Akupunkturpunkte wurden durch Messung des Hautwiderstands ermittelt (4, 16), was zur Folge hatte, dass in einigen Fällen weitere Insertionspunkte gewählt wurden. Aus den Beschreibungen von Jaeger et al. (20) geht die Festlegung der Insertionspunkte nicht eindeutig hervor. Der Verweis auf das von Hielm-Björkman (16) beschriebene Vorgehen lässt jedoch vermuten, dass dazu ebenfalls eine Messung des Hautwiderstands erfolgte. Wie in Teil 1 der Übersicht (8) beschrieben, wird angenommen, dass die Anzahl der in der Nähe arthrotischer Veränderungen verbrachter Implantate den Effekt der GI beeinflusst, da durch mehr Implantate eine größere Oberfläche für die Freisetzung von Goldionen vorliegt (6). Folgt man der Annahme, dass eine höhere Konzentration an Goldionen in vivo die entzündungshemmende Wirkung verstärkt, könnte die höhere Anzahl implantierter Goldstückchen ein Grund dafür sein, warum Jaeger et al. (20) im Gegensatz zu Hielm-Björkman et al. (16) einen positiven Effekt der GI feststellten. Beweise für diese Hypothese und eine hieraus resultierende Dosis-Wirkung-Beziehung existieren jedoch bisher nicht. Aufgrund fehlender detaillierter Angaben zum Vorgehen bei der Implantation lassen sich die drei EbL-II-Studien schwer vergleichen. Bei der GI nahe arthrotisch veränderter Gelenke ist eine Migration der Implantate mit resultierenden Folgen wie einer Perforation der Gelenkkapsel denkbar. In den in dieser Untersuchung ausgewerteten klinischen Studien wurden keine negativen Folgen einer Implantatmigration beschrieben. Hielm-Björkman et al. (16) fanden auf den röntgenologischen Aufnahmen 6 Monate nach GI keinen Hinweis auf eine Migration der Implantate (16). Bolliger et al. (4) fertigten Kontrollaufnahmen 3 Monate nach GI an, beschrieben jedoch keine Auswertung hinsichtlich Anzahl und Ortsständigkeit der Implantate. In zwei humanmedizinischen Studien konnte ein Jahr nach GI nahe der Halswirbelsäule (n = 24) (24) sowie im Bereich des Kniegelenks (n = 21) (33) der Sitz der Goldstückchen an den Implantationsstellen röntgenologisch bestätigt werden. Der Aspekt einer möglichen Migration von Goldimplantaten scheint in den veterinärmedizinischen EbL-II-Studien bisher nur unzureichend untersucht und lässt sich daher nicht bewerten. Bezüglich der Auswertung der Studie von Jaeger et al. (20) kritisieren Statistiker (1), dass die Ergebnisse aus der P-Gruppe bzw. der GI-Gruppe nicht eindeutig den Effekten zuzuordnen sind, die auf einer Akupunktur- oder Eigenwirkung des Goldes beruhen. Die Kritik wird damit begründet, dass im Versuchsansatz zwei Variablen bestehen: Das Einbringen von Goldstückchen an Akupunkturpunkten wird einer Hautpenetration an Nicht-

Akupunkturpunkten gegenübergestellt (1). In der Tat eignet sich dieses auch in den beiden anderen EbL-II-Studien angewendete Studiendesign nicht dazu, einen möglichen Effekt der GI der Akupunktur oder einer Eigenwirkung des Goldes zuzuordnen. In ihrer Antwort auf die Kritik der Statistiker äußerten Jaeger et al., dass die Studie nicht das Ziel verfolgte, die Ursache möglicher Effekte der GI herauszufinden, sondern die GI hinsichtlich ihres klinischen Nutzens im Sinne einer Schmerzreduktion zu überprüfen (1).

### **3.7.4 Einsatz objektiver Beurteilungssysteme**

Einen Vorteil gegenüber personengebundenen Beurteilungssystemen bietet die moderne computergestützte Ganganalyse auf der Grundlage kinematischer und kinetischer Ganganalyseparameter. Sie wird heutzutage vermehrt genutzt, um die Auswirkung von Behandlungsmethoden auf das Bewegungsmuster von Tieren zu beurteilen, z. B. zur Untersuchung des Effekts einzelner Therapien (32) oder zum Vergleich von Behandlungskonzepten (3, 9, 31). Beschränkt man sich auf die Erhebung dieser objektiven Daten, wäre es denkbar, die Schmerzbehandlung der kHD durch GI direkt mit einer nachgewiesenen wirksamen Therapie wie der Gabe von NSAIDs zu vergleichen (Positivkontrolle). Die Nutzung einer solchen Positivkontrolle bei den vorgestellten EbL-II-Studien wäre begrüßenswert gewesen. Kinetische und kinematische Messungen liefern Aussagen zur Belastung und zum Bewegungsumfang der Gliedmaße (3, 9). Bei fortgeschrittenen arthrotischen Veränderungen ist aufgrund der Strukturveränderungen des Gelenks nicht von einem deutlich veränderten Bewegungsumfang nach Behandlung auszugehen. Bolliger et al. (4) konnten 2002 bei der Messung der Gelenkwinkel des Hüftgelenks keine Unterschiede zwischen GI- und P-Gruppe feststellen. Die heutige Technik ist jedoch in der Lage, auch geringe Veränderungen des Bewegungsumfangs einzelner Gelenke zu erfassen und Bodenreaktionskräfte dreidimensional zu messen (3, 9). Somit wären weitere Erhebungen kinematischer und kinetischer Daten zur Prüfung einer Wirksamkeit und zum Ausschluss von Plazeboeffekten angezeigt.

### **Interessenkonflikt**

Die Autoren bestätigen, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### 3.8 Fazit für die Praxis

Die Evaluierung der Golddrahtimplantation zur Schmerztherapie bei kHD in doppelt geblindeten, plazebokontrollierten klinischen Studien (EbL II) basiert auf unterschiedlichen Einschlusskriterien sowie einer differierenden Anzahl an Implantationspunkten sowie Implantaten innerhalb der Studien. Auch die Beurteilungszeiträume und Zeitpunkte der Evaluierung unterscheiden sich. Mit einer Ausnahme (4) liegt allen Ergebnissen eine subjektive Beurteilung zugrunde. Zwei EbL-II-Studien konnten keinen Effekt durch GI verzeichnen (4, 16). In einer EbL-II-Studie wurde ein schmerzreduzierender Effekt festgestellt (20), der sich in der offenen EbL-III-Studie weiterhin beobachten ließ (21). In zwei Studien (16, 20) ergab sich ein Plazeboeffekt. EbL-IV-Studien und Fallberichte beschreiben dagegen herausragende Therapieerfolge der GI zur Schmerztherapie bei kaniner HD in 80 bis zu 90% der Fälle. Diese sind jedoch aus medizinischer Sicht unrealistisch, da Einflüsse auf die Symptomatik chronisch-degenerativer Gelenkerkrankungen wie Wetter, Ernährung und Belastung unberücksichtigt bleiben. Insgesamt zeigt sich in den dargestellten Publikationen ein heterogenes Bild in der Bewertung des Behandlungserfolgs der GI zur Schmerztherapie der kHD. Die von einem wissenschaftlichen Standpunkt in ihrer Konzeption am aussagekräftigsten zu bewertenden EbL II- Studien (4, 16, 20) stellten in zwei Fällen (4, 16) keine Verbesserung der klinischen Symptomatik durch GI fest. In der dritten Studie (20) verbesserte sich die Schmerzsymptomatik zunächst sowohl in der GI-Gruppe als auch in der P-Gruppe. Erst 6 Monate nach der Implantation war die Schmerzreduktion in der GI-Gruppe deutlicher als in der P-Gruppe, womit der Nutzen der GI zur Behandlung von Schmerzzuständen bei der kHD weiterhin fraglich bleibt. Zukünftige Studien zur Ermittlung des Therapieerfolgs der GI sollten vor allem auf kinematischen und kinetischen Untersuchungen basieren, die unabhängig von der Vorgehensweise bei der GI eine objektive Evaluierung der Hunde ermöglichen. Auf diese Weise ließe sich die GI zur Schmerztherapie bei osteoarthrotischen Erkrankungen des Hundes auch im Vergleich zu nachgewiesenen wirksamen Therapien (NSAIDs) überprüfen. Eine weitergehende Studie zur GI muss das Ziel haben, den Nutzen der Implantation in Relation zum Aufwand und Risiko des erforderlichen chirurgischen Eingriffs unter Narkose näher zu untersuchen.

### 3.9 Literaturverzeichnis

- (1) Andreen T, Bengtsson K, Lundman K, Taube A. Pain relief in dogs with hip dysplasia. *Vet Rec* 2008; 162: 796; author reply 796
- (2) Aragon CL, Budberg SC. Applications of evidence-based medicine: cranial cruciate ligament injury repair in the dog. *Vet Surg* 2005; 34: 93-98
- (3) Böddeker J, Drüen S, Meyer-Lindenberg A, Fehr M, Nolte I, Wefstaedt P. Computer-assisted gait analysis of the dog: comparison of two surgical techniques for the ruptured cranial cruciate ligament. *Vet Comp Orthop Traumatol* 2012; 25 :11–21.
- (4) Bolliger C, DeCamp CE, Stajich M et al. Gait analysis of dogs with hip dysplasia treated with gold bead implantation acupuncture. *Vet Comp Orthop Traumatol* 2002; 15: 116-122
- (5) Bugge S. Use of gold implants in general practice. Abstract, Gold symposium, June 20, 2007 Aarhus University, Denmark, 5
- (6) Danscher G. In vivo liberation of gold ions from gold implants. *Histochem Cell Biol* 2002; 117: 447-452
- (7) Debreceni L. Chemical releases associated with acupuncture and electric stimulation. *Critical reviews in physical and rehabilitation medicine* 1993; 5: 247-275
- (8) Deisenroth A, Nolte I, Wefstaedt P. Anwendung von Goldimplantaten zur Schmerztherapie bei kaniner Hüftgelenkdysplasie – eine Literaturübersicht Teil 1: Hintergründe und Stand der Forschung zu Effekten nach Implantation von Gold in Gewebe. *Tierärztl Prax* 2013; 41 (K): 107–116.
- (9) Drüen S, Böddeker J, Meyer-Lindenberg A, Fehr M, Nolte I, Wefstaedt P. Computer-based gait analysis of dogs: evaluation of kinetic and kinematic parameters after cemented and cementless total hip replacement. *Vet Comp Orthop Traumatol* 2012; 25: 375–84.
- (10) Durkes T. Gold bead implants. *Problems in Veterinary Medicine* 1992; 4: 207-211
- (11) Gerard PS, Wilck E, Schiano T. Imaging implications in the evaluation of permanent needle acupuncture. *Clinical imaging* 1993; 17: 36-40
- (12) Goiz-Marquez G, Caballero S, Solis H, Rodriguez C, Sumano H. Electroencephalographic evaluation of gold wire implants inserted in acupuncture points in dogs with epileptic seizures. *Res Vet Sci* 2009; 86: 152–161

- (13) Gosch S. Goldimplantation in Shu-Punkte schwächt das Nieren-Jing.  
Zeitschrift für Ganzheitliche Tiermedizin 2009; 23: 48-49
- (14) Grob P. Goldakupunktur beim Hund – Behandlung der Hüftdysplasie. Der Praktische Tierarzt 2005; 10: 726-727
- (15) Hara H, Nakamura M, Palmaz JC, Schwartz RS. Stent design and coating on restenosis and thrombosis. Advanced Drug Delivery Reviews 2006; 58: 377-386
- (16) Hielm-Björkman A, Raekallio M, Kuusela E, Saarto E, Markkola A, Tulamo RM. Double-blind evaluation of implants of gold wire at acupuncture points in the dog as a treatment for osteoarthritis induced by hip dysplasia. Vet Rec 2001; 149: 452-456
- (17) Hohmann M. Goldakupunktur mit Nebenwirkungen - eine Fallstudie.  
Zeitschrift für Ganzheitliche Tiermedizin 2009; 23: 44-47
- (18) Innes JF. Outcomes – Based Medicine in Veterinary Surgery: Levels of Evidence. Vet Surg 2007; 36: 610-612
- (19) Jaeger GT, Larsen S, Moe L. Stratification, Blinding and Placebo Effect in a Randomized, Double Blind Placebo-controlled Clinical Trial of Gold Bead Implantation in Dogs. Acta vet scand 2005; 46: 57-68
- (20) Jaeger GT, Larsen S, Sjøli N, Moe L. Double-blind, placebo-controlled trial of the pain-relieving effects of the implantation of gold beads into dogs with hip dysplasia. Vet Rec 2006 ;158: 722-726
- (21) Jaeger GT, Larsen S, Sjøli N, Moe L. Two years follow-up study of the pain-relieving effect of gold bead implantation in dogs with hip-joint arthritis. Acta vet scand 2007; 49: 1-9
- (22) Kasper M. Goldimplantation nach Kasper und Zohmann (Wiener Methode) In: Ganzheitliche Schmerztherapie für Hund und Katze. Kasper M, Zohmann A. Stuttgart: Sonntag 2007; 167-201
- (23) Kirkby KA, Lewis DD. Canine Hip Dysplasia: Reviewing the Evidence for Nonsurgical Management. Vet Surg 2011; 41: 2-9
- (24) Kjerkegaard HK, Kirkeby R, Christensen TB, Schlünzen L. Double-blinded, placebo-controlled trial of the pain-relieving effect of gold bead implantation on cervical osteoarthritis. Medical Acupuncture 2011; 23: 87-91

- (25) Klitsgaard J. Goldimplants—practical experiences with 400 hip dysplasia cases in the dog. *Int. Vet. Acup. Soc., Proceedings 22<sup>nd</sup> Annual International Congress Spiez*, September 5<sup>th</sup>-8<sup>th</sup> 1996, 1-5
- (26) Kothbauer O. Über die Implantation von Goldpartikeln zur therapeutischen Beeinflussung von schmerzhaften Prozessen im Hüftgelenksbereich von Hunden—dargestellt an drei Fallbeispielen. *Tierärztl Mschr* 1997; 84: 47-52
- (27) Larsen A, Stoltenberg M, Danscher G. In vitro liberation of charged gold atoms: autometallographic tracing of gold ions released by macrophages grown on metallic gold surfaces. *Histochem Cell Biol* 2007; 128: 1-6
- (28) Larsen A, Kolind K, Pedersen DS, Doering P, Ostergaard Pedersen M, Danscher G, Penkowa M, Stoltenberg M. Gold ions bio-released from metallic gold particles reduce inflammation and apoptosis and increase the regenerative responses in focal brain injury. *Histochem Cell Biol* 2008; 130: 681–692
- (29) Lie K-I, Jaeger G, Nordstoga K, Moe L. Inflammatory response to therapeutic gold bead implantation in canine hip joint osteoarthritis. *Vet pathol* 2011; 48:1118- 1124
- (30) Marra S, Leonetti JP, Konior RJ, Raslan W. Effect of magnetic resonance imaging on implantable eyelid weights. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104: 448–452
- (31) Mlacnik E, Bockstahler B, Müller M, Tetrick MA, Nap RC, Zentek J. Effects of caloric restriction and a moderate or intense physiotherapy program for treatment of lameness in overweight dogs with osteoarthritis. *J Am Vet Med Assoc* 2006; 229:1756–1760
- (32) Mueller M, Bockstahler B, Skalicky, Mlacnik E, Lorinson D. Effects of radial shockwave therapy on the limb function of dogs with hip osteoarthritis. *Vet Rec.* 2007;160: 762-765.
- (33) Nejrup K, Olivarius NF, Jacobsen JL, Siersma V. Randomised controlled trial of extraarticular gold bead implantation for treatment of knee osteoarthritis: a pilot study. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 1363- 1369
- (34) Park KS, Sohn TS, Son HS, Cho CS, Kim HY. Clinical image: Gold thread acupuncture a hedgehog-like appearance. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 3969

- (35) Pedersen MO, Larsen A, Pedersen SP, Stoltenberg M, Penkowa M. Metallic gold reduces TNF $\alpha$  expression, oxidative DNA damage and pro-apoptotic signals after experimental brain injury. *Brain Res* 2009; 1271: 103-113
- (36) Robinson NG. Veterinary Acupuncture - An Ancient Tradition for Modern Times. *Alternative & Complementary Therapies* 2007, 10: 259-265
- (37) Rogers P. Gold bead implantation (GBI) in dogs – Good medicine or malpractice? The medical acupuncture web page 2008  
<http://med-vetacupuncture.org/english/articles/hipbead.html>
- (38) Schrom T, Bauknecht H, Berghans A, Scherer H. Einfluss der Magnetresonanztherapie auf Oberlidimplantate. *HNO* 2005; 53: 741-746
- (39) Schulze E. Goldimplantate in der Schmerztherapie. *Ganzheitliche Tiermedizin* 1998; 12: 103-105
- (40) Schulze E. Goldakupunktur oder Goldimplantate? Nur ein semantisches Problem?. *Ganzheitliche Tiermedizin* 2001; 15: 137-140
- (41) Schulze E. Die Goldimplantation nach der TCM – Diagnostik und Auswahl der Punkte. *Zeitschrift für Ganzheitliche Tiermedizin* 2002; 16: 8-14
- (42) Scognamillo–Szabo MVR, Sousa NR de, Tannus L, Carvalho FS. Acupuncture and Gold bead implant for Hip Dysplasia in German Shepherd. *Acta Scientiae Veterinariae* 2010; 38: 443-448
- (43) Team Schweda, Schweda D, Hrsg. Die Magie des Goldes. Hary: Rosenhof 2005.
- (44) Thoresen A. A »New« Method of Placing Goldimplants to Treat Hipdysplasia in Dogs. In: *Proceedings of the Twenty-Second Annual International Congress on Veterinary Acupuncture*. 5-8<sup>th</sup> September 1996, Spiez/Schweiz; Hrsg. IVAS. 1996.
- (45) Winkler C. Vergleichende Untersuchungen von röntgenologischen sowie arthroskopischen Befunden am Hüftgelenk des Hundes. Dissertation an der Klinik für Kleintiere der Tierärztlichen Hochschule Hannover 2008
- (46) Zainali K, Danscher G, Jakobsen T, Jakobsen SS, Baas J, Moeller P, Bechtold JE, Soballe K. Effects of gold coating on experimental implant fixation. *Journal of Biomedical Materials Research* 2007; 88: 274-280

- (47) Zohmann A. Elementares Gold als Therapie? Goldakupunktur bzw. Goldimplantation–nicht Alternative, sondern Chance. Kleintier Konkret 2003; 6: 19-23

### 5 Übergreifende Diskussion

Die Goldimplantation als Therapieoption zur Behandlung von Schmerzzuständen bei kaniner Hüftgelenkdysplasie ist unter Tierärzten hinsichtlich ihrer klinischen Wirksamkeit sowie den zugrunde liegenden Wirkmechanismen höchst umstritten. Während einige Tierärzte die Goldimplantation aufgrund nicht hinreichend aussagekräftiger evidenzbasierter Studien zu positiven Effekten dieser Therapieform bei einer Anwendung zur Schmerz- bzw. Entzündungsreduktion kategorisch ablehnen, verweisen die Verfechter der Goldimplantation auf zahlreiche empirische Studien, Fallberichte und Wirkhypothesen, die eine Wirksamkeit der Goldimplantation erklären sollen. Ziel der vorliegenden Dissertationsarbeit war es daher, eine Literaturübersicht über bisherige Veröffentlichungen zu klinischen Effekten der Golddrahtimplantation beim Hund zu erarbeiten, diese Studien hinsichtlich ihrer Wertigkeit zu kategorisieren, um anschließend auf Grundlage dieser Ergebnisse zu einer Beurteilung im Hinblick auf die klinische Wirksamkeit dieser Therapiemethode zu kommen. Weiterhin ging es um die Frage, welche Wirkmechanismen der Goldimplantation zu Grunde liegen. Hier wurde erarbeitet, welche Theorien zu den Wirkmechanismen lediglich hypothetischen Charakter haben und welche Aussagen sich auf evidenzbasierte Untersuchungen stützen lassen.

#### Diskussion einer möglichen Akupunkturwirkung von Goldimplantaten

Laut DURKES (1992) können Goldimplantate eine Wirksamkeit bei Hüftgelenkdysplasie bedingten Schmerzen nur dann entfalten, wenn sie an Akupunkturpunkten implantiert werden. Der gleiche Autor empfiehlt jedoch, dass weitere Nichtakupunkturpunkte im Bereich des Hüftgelenkes implantiert werden sollten, falls mit einer Implantation an Akupunkturpunkten keine ausreichenden Erfolge erzielt werden (DURKES 1992). Andere Autoren berichten in diesem Zusammenhang, dass Effekte auch dann zu beobachten sind, wenn die Implantation nicht exakt an den zur Implantation empfohlenen Akupunkturpunkten, sondern lediglich nahe der durch arthrotische Prozesse bedingten entzündlichen Veränderungen erfolgt (ZOHMANN und KASPER 2005). Diese widersprüchlichen Hypothesen zur möglichen Wirkweise der Goldimplantate führten zur Entwicklung zweier unterschiedlicher Richtungen innerhalb der Golddrahtimplantation: Erfolgt die Untersuchung und Behandlung des Patienten sowie die

Implantation der Goldstückchen nach den Kriterien der Traditionellen Chinesischen Medizin (TCM) und wird die Hypothese einer „Dauerakupunkturwirkung“ zugrunde gelegt, wird der Begriff der Goldakupunktur (GA) verwendet (DURKES 1992; SCHULZE 2001, 2002). Gehen die Anwender eher von einer Eigenwirkung des Goldes aus wird die Methode als Gold(draht)implantation bezeichnet (TEAM SCHWEDA 2005; ZOHMANN und KASPER 2005; KASPER 2007).

Hinsichtlich einer unterschiedlichen Wirksamkeit von Goldimplantaten, die im Bereich von Akupunkturpunkten gegenüber Nichtakupunkturpunkten implantiert wurden, existieren gegenwärtig lediglich Erfahrungsberichte und unterschiedliche Wirkhypothesen, die jedoch nicht ausreichend wissenschaftlich untersucht wurden. Eine Überprüfung der Bedeutung des Implantationsortes an Akupunkturpunkten gegenüber Nichtakupunkturpunkten hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit von Goldimplantaten im Rahmen einer vergleichenden evidenzbasierten Studie wäre entsprechend wünschenswert.

Insgesamt ist anzuzweifeln, dass bei den Implantationen im Bereich von Akupunkturpunkten die Implantate diese Akupunkturpunkte tatsächlich stimulieren können. So werden die Implantate letztendlich in einer Akupunkturpunkt-fernen Gewebelokalisation (nahe des entzündlich veränderten Gelenks) abgesetzt und nicht im Bereich der eigentlichen Akupunkturpunkte. Ob sich die in der TCM beschriebenen, auf Meridianen befindlichen Akupunkturpunkte beliebig Richtung Körpermitte projizieren lassen, ist in der Literatur nicht beschrieben. HIELM-BJORKMAN et al. (2001) vermuten weiterhin, dass die bei der Goldimplantation verwendeten Hohlnadeln aufgrund des großen Durchmessers eher ein diffuses Trauma im Gewebe hervorrufen als dass bei der Insertion der Nadel präzise Akupunkturpunkte stimuliert werden. Beweise für diese Hypothese existieren bislang jedoch nicht. Eine andauernde Akupunkturwirkung der Goldimplantation erscheint insgesamt unwahrscheinlich: Laut HAN und TANG (1981) kommt es nach wiederholter Stimulation von Akupunkturpunkten zu einer Toleranz gegenüber dem Reiz, die sich über eine „down-Regulation“ zentralnervöser Opioidrezeptoren sowie die Freisetzung sogenannter Antioptide erklären lässt. Entsprechend sind anhaltende analgetische Effekte durch Dauerstimulation von Akupunkturpunkten unwahrscheinlich.

### Diskussion einer möglichen Eigenwirkung des Goldes

2002 konnte in einer Studie an Ratten nachgewiesen werden, dass es nach Implantation von Feingold in Gewebe zu einer Freisetzung von Goldionen kommt (DANSCHER 2002). Verantwortlich hierfür scheint ein von den Autoren der Studie als Dissoluzytose bezeichneter Prozess zu sein, bei welchem durch Anwesenheit von Makrophagen und anderen Entzündungszellen die Freisetzung von Goldionen aus dem Goldimplantat induziert werden soll (LARSEN et al. 2007). Der Nachweis freier Goldionen lässt die Hypothese zu, dass die weiteren Reaktionen möglicherweise in Analogie zu den für Goldsalze und Goldverbindungen bekannten antiinflammatorischen und immunmodulierenden Wirkmechanismen (BURMESTER 2001; VUOLTEENAHO et al. 2005; GRAHAM et al. 2008; OTT 2009; NIEMINEN et al. 2010) einsetzen (LARSEN et al. 2007, DANSCHER und LARSEN 2010). Für aus Goldimplantaten freigesetzte Goldionen konnten außerdem antiinflammatorische, neuroprotektive sowie neuroregenerative Effekte nach experimentell induzierten Hirnverletzungen bei Ratten und Mäusen nachgewiesen werden (LARSEN et al. 2008; PEDERSEN et al. 2009). Hirngewebe kann nach Ansicht der Autoren als Modell für andere Gewebe dienen, so dass die genannten Erkenntnisse zu den Effekten nach Goldimplantation teilweise auf Prozesse an anderen Orten des Körpers übertragen werden könnten (LARSEN et al. 2008). Diese Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Gewebe bzw. Tierarten ist jedoch bisher nicht ausreichend bewiesen. Weiterhin liegen bislang keine Erkenntnisse darüber vor, welche Verbindungen die Goldionen nach ihrer Freisetzung im Gewebe eingehen. Es existieren ausschließlich Hypothesen zu den Wirkmechanismen von Goldionen im Gewebe. Hier werden ähnliche Wirkmechanismen wie im Falle der Goldsalze und Goldverbindungen vermutet. Nach der Hypothese von LARSEN et al. (2007) kommt es nach der Freisetzung von Goldionen im Gewebe zu einer Bildung von Aurozyanidkomplexen, wobei die Zyanide im Rahmen des oxidativen Burst von Makrophagen freigesetzt werden. Aurozyanide können die Freisetzung reaktiver Sauerstoffspezies durch neutrophile Granulozyten sowie phagozytierende Makrophagen hemmen (GRAHAM et al. 1998). Durch diese Hemmung des „oxidative burst“ der Makrophagen reduzieren Aurozyanide auch die Produktion der Myeloperoxidase (GRAHAM et al. 1990), die eine Reaktion katalysiert, deren Produkt die hypochlorige Säure darstellt. Im Falle von Arthritiden führt die Sezernierung der hypochlorigen Säure in die Synovia zu Zellschädigungen und letztendlich zu einer Zerstörung

der Proteoglykanketten der Hyaluronsäure im Gelenkknorpel. Dementsprechend spielt die Myeloperoxidaseaktivität eine wesentliche Rolle in der Aufrechterhaltung osteoarthritischer Prozesse (LARSEN et al. 2008). Ob die Wirkung der Goldionen hauptsächlich über die Reaktion mit den von Makrophagen im Rahmen des „oxidative burst“ freigesetzten Aurozyaniden erklärbar ist und welche Rolle die anderen für die Goldverbindungen beschriebenen Wirkmechanismen spielen, sollte Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein.

### Gewebereaktion nach Goldimplantation und Biokompatibilität der Goldimplantate

Die bis Mitte der 1980er Jahre häufig als Basistherapeutika zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis eingesetzt, parenteral (z. B. Sanocrysin) oder oral (Auranofin) zu verabreichenden Goldsalze, wurden aufgrund potentieller nephrotoxischer Nebenwirkungen durch nebenwirkungsärmere DMARDs wie Sulfasalazin oder Methotrexat ersetzt. Um in den entzündlich veränderten Gelenken therapeutische Wirkspiegel zu erhalten, mussten die Behandlungen häufig wiederholt werden (ALETHAHA und SMOLEN 2002). Für die ausgeprägten immunmedierten Reaktionen im Rahmen der Therapie mit Goldsalzen wird ein Zusammenhang mit der Induktion von T-Zellen durch die bei dieser Therapie in großem Maße zirkulierenden  $Au^{3+}$  - Ionen vermutet, wobei der genaue Wirkmechanismus bislang unklar ist (DANSCHER und LARSEN 2010). Im Gegensatz dazu soll es nach Untersuchungen von DANSCHER (2002) nach Goldimplantation in Gewebe lediglich zu einer lokalen Freisetzung von Goldionen kommen. Eine Nephrotoxizität von aus Goldimplantaten freigesetzten Goldionen erscheint daher aufgrund der geringeren Konzentration zirkulierender Goldionen unwahrscheinlich.

Das Einbringen von Goldimplantaten birgt ein potentielles Risiko von Kontaktallergien und Überempfindlichkeitsreaktionen (LEE et al. 2001). Veterinärmedizinische Studien zur Verträglichkeit der regelmäßig verwendeten 24- karätigen Goldimplantate gibt es bislang jedoch nicht. Ebenso fehlen aber in den klinischen Studien und Fallberichten Hinweise auf allergische Reaktionen nach Anwendung von Goldimplantaten beim Hund.

In einer Studie an neun Hunden, die mit Goldimplantaten in der Umgebung osteoarthrotischer Hüftgelenke behandelt worden waren, ließ sich zeigen, dass bei allen Tieren Zeichen einer milden Entzündungsreaktion im periimplantären Bereich festzustellen waren (LIE et al.

2011). Regelmäßig kam es zur Ausbildung einer fibrösen Kapsel mit geringer Infiltration lymphozytärer Zellen sowie schwacher Vaskularisation, wobei sich eine Tendenz erkennen ließ, wonach der Ausprägungsgrad der Veränderungen mit zunehmender Verweildauer der Implantate im Gewebe zuzunehmen schien (LIE et al. 2011). Die Autoren beschreiben, dass es sich bei den histologischen Befunden nicht um typische granulomatöse Veränderungen handelt, wie sie bei Fremdkörperreaktionen üblicherweise zu finden sind, da beispielsweise Fremdkörperriesenzellen fehlen (LIE et al. 2011). Nach DANSCHER (2002) werden durch die einsetzende Entzündungsreaktion nach Einbringen der Goldimplantate in unterschiedliche Gewebe von Mäusen in Anwesenheit von Makrophagen Goldionen aus den Implantaten freigesetzt. Eine in vitro- Studie erbrachte 2007 den Nachweis, dass Goldionen in Anwesenheit muriner Makrophagen aus metallischen Oberflächen freigesetzt werden (LARSEN et al. 2007). Dieser von den Autoren als Dissoluzytose bezeichneten Prozess soll eingeleitet werden, wenn phagozytierende Zellen, z.B. Makrophagen (sogenannte Dissoluzyten), auf Teilchen treffen, die aufgrund einer Größe von mehr als 20 µm nicht phagozytiert werden können. Dieser Prozess soll in einer membranartigen Struktur um das Implantat stattfinden. Diese Grenzschicht zwischen metallischer Implantatoberfläche und Makrophagen, von den Autoren als „dissolution membrane“ bezeichnet, könnte nach Ansicht der Autoren, nach einer möglichen komplementvermittelten Anheftung ortsständiger Makrophagen an die Implantatoberfläche, durch die Makrophagen selbst produziert werden (LARSEN et al. 2007). Hierzu fehlen bislang jedoch weitere Untersuchungen, die diese Hypothese belegen. DANSCHER und LARSEN (2010) beschreiben weiterhin, dass die Freisetzung von Goldionen vom Grad der Entzündung im umliegenden Gewebe abhängig zu sein scheint und dass aus Goldimplantaten, die sich im nichtentzündlichen Gewebe befinden, nur geringe Mengen Goldionen freigesetzt werden sollen. Demzufolge wäre mit einer geringeren Freisetzung von Goldionen bei osteoarthrotischen Prozessen gegenüber beispielsweise Arthritiden zu rechnen. Entsprechend würde dieser Freisetzungsprozess eine Form der bedarfsgerechten Generierung von Goldionen darstellen (DANSCHER und LARSEN 2010). Diese Wirkhypothese ist jedoch bislang nicht ausreichend belegt. In diesem Zusammenhang ist weiterhin darauf hinzuweisen, dass bislang keine Untersuchungen zu den Auswirkungen der periartikulären Implantation auf intraartikuläre Stoffwechselprozesse und Entzündungsvorgänge existieren. Es ist daher gegenwärtig vollkommen unklar, ob und über

welche Mechanismen intraartikuläre Entzündungsprozesse durch extraartikulär eingebrachte Implantate beeinflusst werden können.

### Studien und Fallberichte zur klinischen Wirksamkeit der Goldimplantation

Durch die Kategorisierung der verschiedenen Studien entsprechend ihrer Evidence based Level (EbL) wurde es möglich, die in diesen Studien getroffenen Schlussfolgerungen zur Wirksamkeit der Goldimplantation als Schmerztherapie bei der Hüftgelenkdysplasie zu beurteilen. Bei den Veröffentlichungen zur klinischen Wirksamkeit der Goldimplantation handelt es sich um drei doppelgeblindete, plazebokontrollierte randomisierte Studien (EbL II) (HIELM-BJÖRKMAN et al. 2001; BOLLIGER et al. 2002; JAEGER et al. 2006), von denen eine Studie nach Ablauf des ursprünglichen Untersuchungszeitraumes und Aufhebung des Randomisierungs-codes nach Goldimplantation der Hunde aus der Plazebogruppe als offene, nicht geblindete Studie (EbL III) fortgeführt wurde (JAEGER et al. 2007). Außerdem wurden drei retrospektive, nicht geblindete Studien (EbL IV) (DURKES 1992; KLITSGAARD 1996; SCHULZE 2001) und fünf Fallberichte (EbL IV) (KOTHBAUER 1997; SCHULZE 2002; SCONGNAMILLO-SZABO et al. 2010) zum Thema vorgestellt. Die Fallberichte und nicht plazebokontrollierten Studien zur klinischen Wirksamkeit der Goldimplantation berichten im Wesentlichen von einem großen Erfolg der Methode hinsichtlich der Reduktion von Schmerzsymptomen bei chronisch degenerativen Gelenkerkrankungen des Hundes (DURKES 1996; KLITSGAARD 1996; THORESEN 1996; KOTHBAUER 1997; SCHULZE 1999, 2001; GROB 2005; SCONGNAMILLO-SCABO et al. 2010). Im Gegensatz dazu kann ein schmerzreduzierender Effekt durch Goldimplantation nur in einer der drei doppelgeblindeten, plazebokontrollierten Studien ab einem halben Jahr post implantationem bestätigt werden (JAEGER et al. 2006).

Die EbL-II Studien unterscheiden sich hinsichtlich der eingesetzten Beurteilungsmethoden: BOLLIGER et al. setzen als Einzige zur Beurteilung des Behandlungseffektes der Goldimplantation beim Hund neben der klinischen Lahmheitsuntersuchung und Besitzerbefragung die kinematische und kinetische Ganganalyse ein, um die Veränderungen messbar zu objektivieren (BOLLIGER et al. 2002). Im Gegensatz dazu nutzten HIELM-BJÖRKMAN et al. (2001) und JAEGER et al. (2006) subjektive Methoden der Evaluierung des Effektes der Goldimplantation wie der Beurteilung des Bewegungsverhaltens durch den

## Übergreifende Diskussion

Tierbesitzer, tierärztliche orthopädische Untersuchungen und Auswertung standardisierter Videoaufzeichnungen durch Tierärzte. Die Studie von BOLLIGER et al. (2002) ist damit im Hinblick auf den Einsatz objektiver Messmethoden und den Verzicht auf die flankierende Schmerzmittelgabe im Untersuchungszeitraum den anderen beiden EbL-II-Studien überlegen. Wenngleich die vergleichsweise geringe Zahl untersuchter Hunde ihre Aussagekraft mindert, ist aufgrund der objektiveren Messmethode davon auszugehen, dass im Vergleich zu den anderen beiden Studien eine geringere Tierzahl ausreicht, um gegebenenfalls Effekte der GI nachzuweisen.

Die genannten drei Studien unterscheiden sich auch in den gewählten Beobachtungszeiträumen: BOLLIGER et al. stellen vier Wochen nach Implantation zunächst eine zunehmende Lahmheit bei den Hunden der GI-Gruppe fest, die in der Kontrollgruppe nicht zu beobachten war. Nach drei Monaten ließen sich keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen feststellen (BOLLIGER et al. 2002). JAEGER et al. (2006) konnten erst ein halbes Jahr post implantationem einen signifikant schmerzreduzierenden Effekt gegenüber der Placebogruppe feststellen. Hier ist zu bedenken, dass ein Therapieverfahren, bei dem sich eine eventuelle Schmerz- bzw. Lahmheitsreduktion nach frühestens 6 Monate erzielen lässt (JAEGER et al. 2006, 2007) bzw. innerhalb von 3 Monaten (BOLLIGER et al. 2002) bzw. 6 Monaten (HIELM-BJÖRKMAN et al. 2001) nicht nachgewiesen werden kann, sicherlich nicht die Erwartungen an eine adäquate Schmerztherapie erfüllt. Darüber hinaus konnte in zwei der EbL II Studien ein Placeboeffekt festgestellt werden (HIELM-BJÖRKMAN et al. 2001; JAEGER et al. 2006). In zukünftigen Studien könnte durch den Einsatz objektiver Messmethoden und den direkten Vergleich zwischen der GI und einer nachgewiesenen wirksamen Schmerztherapie mit einem nichtsteroidalem Antiphlogistikum (z. B. Carprofen) (SANDERSON et al. 2009) auf eine Placebogruppe verzichtet werden.

Ein weiterer Unterschied zwischen den Studien besteht im Vorgehen bei Implantation, insbesondere hinsichtlich Anzahl der Implantationspunkte und der Goldstückchen pro Punkt. JAEGER et al. (2006) implantierten regelmäßig an fünf Punkten je zwei Goldstückchen, HIELM-BJÖRKMAN et al. (2001) in der Regel an drei Punkten je eines. BOLLIGER et al. (2002) belegten ebenfalls meist drei Punkte, wobei Angaben zur Anzahl der jeweils eingebrachten Implantate fehlen. DANSCHER (2002) äußern die Hypothese, dass die Anzahl der in der Nähe arthrotischer Veränderungen verbrachter Implantate den Effekt der GI positiv

beeinflusst, da durch eine größere Anzahl an Implantaten eine größere Oberfläche für die Freisetzung von Goldionen vorliegt (DANSCHER 2002). Folgt man dieser Hypothese, dass eine höhere Konzentration an Goldionen in vivo die entzündungshemmende Wirkung verstärkt, könnte die höhere Anzahl implantierter Goldstückchen ein Grund dafür sein, warum JAEGER et al. (2006) im Gegensatz zu HIELM-BJÖRKMAN et al. (2001) einen positiven Effekt der GI feststellten. Beweise für diese Hypothese und eine hieraus resultierende Dosis-Wirkung-Beziehung existieren jedoch bisher nicht. Aufgrund fehlender detaillierter Angaben zum Vorgehen bei der Implantation lassen sich die drei EbL-II-Studien damit hinsichtlich dieses Einflussfaktors schwer vergleichen.

### Einsatz objektiver Beurteilungssysteme

Einen Vorteil gegenüber der subjektiven Gangbildbeurteilung bietet die computergestützte Ganganalyse, da diese eine objektive Evaluierung des Effektes der Schmerztherapie durch Golddrahtimplantation ermöglicht. Kinematische und kinetische Ganganalyseparameter bilden deren Grundlage und werden heutzutage vermehrt zur Beurteilung der Auswirkung von Behandlungsmethoden auf das Bewegungsmuster von Tieren herangezogen, sei es, um den Effekt einzelner Therapien zu untersuchen (MUELLER et al. 2007) oder Behandlungskonzepte zu vergleichen (MLANCNIK et al. 2006; DRÜEN et al. 2012; BOEDDEKER et al. 2012). Mussten in früheren Studien die Hunde bei möglichst konstanter Geschwindigkeit über Kraftmessplatten geführt werden (BOLLIGER et al. 2002), sind diese mittlerweile in spezielle Laufbänder integriert. Moderne Ganganalyselabore bieten nicht nur die Möglichkeit, die Belastung der Gliedmaßen bei konstanter Ganggeschwindigkeit zu erfassen, wodurch reproduzierbare und wenig variable Ergebnisse generiert werden. Auf speziellen Laufbändern können außerdem Kraft und Richtung der einwirkenden Kraft für alle vier Gliedmaßen gleichzeitig ermittelt werden (BOEDDEKER et al. 2012). In Kombination mit kinematischen Untersuchungen können so genaue Aussagen über Bewegungsmuster und Gliedmaßenbelastung getroffen und Kompensationsmechanismen bei orthopädischen Erkrankungen erforscht werden. Spezielle Methoden der Datenverarbeitung wie die Fourier-Analyse können helfen, auch subtile Veränderungen im Bewegungsmuster zu detektieren (KATIC et al. 2009). Gerade bei alternativen Behandlungsmethoden, bei denen oft angenommen wird, dass die Einschätzung des Behandlungserfolges auf Seiten der Besitzer

## Übergreifende Diskussion

stark von deren persönlicher Einstellung zur Methode abhängig ist, kann diese instrumentengestützte Analyse eine Chance zur objektiven Beurteilung darstellen (MUELLER et al. 2007). Zukünftige Studien zur Goldimplantation im Rahmen der Schmerztherapie der kaninen Hüftgelenkdysplasie sollten daher die Vorteile der computergestützten Ganganalyse nutzen, um objektive, reproduzierbare und damit auch interpretierbare Ergebnisse zum Behandlungseffekt bereitstellen zu können. Für eine abschließende Bewertung der Goldimplantation bei KHD fehlen bislang vor allem Ganganalysenstudien, die durch kinematische und kinetische Messungen objektive Daten generieren und beispielsweise die Wirksamkeit der Goldimplantation einer nachgewiesenen wirksamen Basistherapie mit nicht-steroidalen Antiphlogistika (SANDERSON et al. 2009) gegenüberstellen.

## 6 Zusammenfassung

**Andrea Deisenroth**

### **Anwendung von Goldimplantaten zur Schmerztherapie der kaninen Hüftgelenkdysplasie: Eine Literaturübersicht zu Methode, Wirkmechanismus und Wirksamkeit der Golddrahtimplantation**

Die Golddrahtimplantation/Goldakupunktur erfährt als Methode zur alternativen Schmerzbehandlung bei osteoarthrotischen Erkrankungen sowohl in der Veterinär- als auch in der Humanmedizin zunehmende Verbreitung, steht jedoch hinsichtlich ihrer Wirksamkeit in der Diskussion. Die vorliegende kumulative Doktorarbeit aus zwei Einzelpublikationen befasst sich im ersten Artikel mit den Hintergründen und dem Stand der Forschung zu den Effekten nach Implantation von Gold in Gewebe. Der zweite Artikel beschäftigt sich mit klinischen Studien und Fallberichten zur klinischen Wirksamkeit der Golddrahtimplantation. Für diese Arbeit wurden Veröffentlichungen aus tierärztlichen Fachzeitschriften und Büchern zusammengetragen und ausgewertet sowie thematisch verwandte humanmedizinische Publikationen berücksichtigt.

Zielsetzung des ersten Übersichtsartikels ist eine zusammenfassende Darstellung und Diskussion aktueller wissenschaftlicher Untersuchungen, die sich mit den Wirkmechanismen nach Goldimplantation, insbesondere den Gewebewechselwirkungen, befassen.

Nach einer Einführung zu früheren medizinischen Einsatzgebieten von Gold und Goldverbindungen werden Methoden der Implantation des Edelmetalls zur Schmerztherapie bei kaniner Hüftgelenkdysplasie (kHD) vorgestellt. Bisherige Erkenntnisse zu Wirkungsweise und Biokompatibilität der Implantate werden erläutert. Der Nachweis der Freisetzung von Goldionen aus Goldimplantaten in Anwesenheit von Entzündungszellen sowie die anschließenden Untersuchungen zu den Auswirkungen dieser Reaktionen sind entscheidende Schritte zum Verständnis der Mechanismen hinter dem häufig beschriebenen schmerzreduzierenden Effekt der Golddrahtimplantation. Es wird angenommen, dass Analogien zu Goldsalzen bestehen könnten, die lange Zeit aufgrund ihrer entzündungshemmenden und immunmodulierenden Eigenschaften zur Behandlung der

## Zusammenfassung

rheumatoiden Arthritis eingesetzt wurden, bevor neuere Therapien mit weniger Nebenwirkungen etabliert wurden. Aktuelle Studien untersuchen die Fragestellung, ob die für Goldsalze beschriebenen Effekte durch die aus Implantaten freigesetzten Goldionen auf lokaler Ebene imitiert werden können. Auch wenn diese Untersuchungen einige Aspekte zum Wirkmechanismus nach Goldimplantation in Gewebe beleuchten, bedarf es weiterer Forschung, um die Mechanismen und Reaktionen nach Golddrahtimplantation in Gewebe vollständig aufzudecken.

Der zweite Übersichtsartikel stellt Studien und Fallberichte vor, die sich mit den klinischen Effekten der Golddrahtimplantation/Goldakupunktur beschäftigen. Diese werden hinsichtlich ihrer Evidenz unterschiedlichen Evidenzstufen (Evidence based Levels [EbL] I–IV) zugeordnet. Bei den Veröffentlichungen zur klinischen Wirksamkeit der Methode handelt es sich um drei doppelt geblindete, plazebokontrollierte Studien (EbL II) sowie drei retrospektive, nicht geblindete Studien (EbL IV) und fünf Fallberichte (EbL IV). Während Fallberichte und retrospektive Studien von deutlichen Behandlungserfolgen der Goldimplantation bei kHD berichten, ergab sich nur in einer der drei doppelt geblindeten, plazebokontrollierten Studien ein schmerzreduzierender Effekt. Die einzige Studie, bei der eine kinematische und kinetische Ganganalyse zur objektiven Evaluierung des Behandlungseffekts erfolgte, kommt zu dem Ergebnis, dass die Goldimplantation wirkungslos ist. In der abschließenden Diskussion werden mögliche Gründe für voneinander abweichende Einschätzungen zu den klinischen Effekten der Golddrahtimplantation auf das Bewegungsmuster und die Schmerzsymptomatik von Hunden erörtert. Für eine abschließende Bewertung der Goldimplantation bei kHD fehlen bislang vor allem auch Ganganalysestudien, die die Wirksamkeit der Goldimplantation einer Standardtherapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika gegenüberstellen. Die moderne computergestützte Ganganalyse könnte hier zukünftig eine objektivere Untersuchung des klinischen Effektes von Golddrahtimplantationen im Rahmen der Schmerzbehandlung osteoarthrotischer Erkrankungen des Hundes ermöglichen. Weiterhin ist bei der Konzeption zukünftiger Studien zur Goldimplantation zu beachten, dass die Goldimplantation ein invasives Verfahren darstellt, so dass hier dem möglichen Nutzen der Therapie auch potentielle Risiken für den Patienten gegenüberstehen. Entsprechend muss es das Ziel zukünftiger Studien sein, neben einer objektiven Abschätzung der klinischen Wirksamkeit von Goldimplantaten auch eine

## Zusammenfassung

Risikoabschätzung dieser Therapieform im Vergleich zu etablierten Therapieverfahren mittels nichtsteroidaler Antiphlogistika durchzuführen.

**Schlüsselwörter:** Goldimplantat, Goldakupunktur, Hüftgelenkdysplasie, Wirkmechanismen, Biokompatibilität, klinische Studien, Fallberichte

## 7 Summary

Andrea Deisenroth

### **Use of gold implants as treatment of pain related to canine hip dysplasia – A review concerning method, mechanism of action and clinical effects of gold bead implantation .**

Gold bead implantation/gold acupuncture as a kind of alternative pain treatment achieves increasing distribution in veterinary medicine as well as in human medicine. However, the effects of this treatment are discussed controversially. The present cumulative thesis consisting of two publications. The first article provides background and state of research concerning the effects after implanting gold in tissue. The second publication is analysing clinical trials and case reports concerning the clinical effects of gold bead implantation.

For the present work publications from veterinary journals and books have been reviewed and related articles from human medicine have been considered.

After introducing former medical use of gold and gold compounds methods of implanting this noble metal in cases of canine hip dysplasia (cHD) are discussed. Present findings regarding the mechanism of action and biocompatibility as well as clinical studies are introduced. Investigating the liberation of gold ions from solid gold implants in presence of inflammatory cells as well as analyzing the effects of this reaction are important steps in understanding the often named painreducing effect of gold bead implantation. Hypothesis exist that there might be analogies to gold salts, which were formally used in treatment of rheumatoid arthritis because of their anti-inflammatory and immuno-modulating effects before novel drugs with less side effects became established. Recent research aims to ascertain whether the anti-inflammatory and immuno-modulating effects of gold compounds are imitated by gold ions released from gold implants at a local level. Even if these investigations uncover some parts of biochemical and tissue reaction, further research is necessary to thoroughly understand mechanism and reactions following the implantation of gold in tissue.

The second review focuses on publications concerning the clinical effectiveness of gold bead implantation/goldacupuncture. Due to the study design, a classification using evidence- based levels (Ebl) was carried out. Three double-blind, placebo-controlled randomised studies (Ebl

## Summary

II) were considered together with three retrospective, non-blinded studies (Ebl IV) and five case studies (Ebl IV). While the case and retrospective studies reported impressive therapeutic success in treating cHD-incurred pain with gold implantation, a pain-reducing effect through gold implantation was demonstrated only in one of the three double-blind studies. The only study that carried out an objective evaluation of the therapeutic result of gold implantation by using cinematic and cinetic gait analysis came to the conclusion that the method is ineffective. In conclusion possible reasons for deviating assessment of the clinical effects of gold bead implantation on motion-pattern and signs of pain in dogs are discussed. For a concluding evaluation of gold implantation in case of cHD, gait analysis studies investigating the effects of gold bead implantation in comparison to a standard treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs are currently lacking. Modern computer-based gait analysis could be a tool for a more objective assessment of the clinical effects of treating dogs with gold bead implantation in cases of osteoarthritic diseases. In context with future studies investigating the clinical effects of gold bead implantation it has to be considered that this method is an invasive procedure. Thus, potential benefits of the therapy have to be opposed to potential risks for the patient. Accordingly, it must be the goal of future studies to perform an objective assessment of the clinical efficacy of gold beads implants as well as a risk assessment of this form of therapy in comparison to established therapies using nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

**Key words:** Gold bead implant, gold acupuncture, hip dysplasia, mechanism of action, biocompatibility, clinical studies, publications

## 8 Literaturverzeichnis

Aletaha D, Smolen JS. The rheumatoid arthritis patient in the clinic: comparing more than 1300 consecutive DMARD courses. *Rheumatology* 2002; 41: 1367-1374

Aragon CL, Budsberg SC. Applications of evidence-based medicine: cranial cruciate ligament injury repair in the dog. *Vet Surg* 2005; 34: 93-98

Boeddeker J, Druenen S, Meyer-Lindenberg A, Fehr M, Nolte I, Wefstaedt P. Computer assisted gait analysis of the dog-Comparison of two surgical techniques for the ruptured cranial cruciate ligament. *Vet Comp Orthop Traumatol* 2012; 25: 11-21

Bolliger C, DeCamp CE, Stajich M et al. Gait analysis of dogs with hip dysplasia treated with gold bead implantation acupuncture. *Vet Comp Orthop Traumatol* 2002; 15: 116-122

Burmester GR. Molekulare Wirkmechanismen von Gold bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis-ein Update. *Z Rheumatol* 2001; 60: 167-173

Danscher G. In vivo liberation of gold ions from gold implants. *Histochem Cell Biol* 2002; 117: 447-452

Danscher G, Larsen A. Effects of dissolucytotic gold ions on recovering brain lesions. *Histochem Cell Biol* 2010; 133: 367-373

Drüen S, Böddeker J, Meyer-Lindenberg A, Fehr M, Nolte I, Wefstaedt P. Computer-based gait analysis of dogs: evaluation of kinetic and kinematic parameters after cemented and cementless total hip replacement. *Vet Comp Orthop Traumatol* 2012; 25: 375-84

Durkes T. Gold bead implants. *Problems in Veterinary Medicine* 1992; 4: 207-211

Graham GG, Dale MM. The Activation Of Gold Complexes By Cyanide Produced By Polymorphonuclear Leukocytes-II Evidence for the formation and biological activity of aurocyanide. *Pharmacology* 1990; 39: 1697-1702

Graham GG, Kettle AJ. The Activation Of Gold Complexes By Cyanide Produced By Polymorphonuclear Leukocytes-III The formation of aurocyanide by myeloperoxidase. *Biochem Pharmacol* 1998; 56: 307-312

Graham GG, Whitehouse MW, Bushell GR. Review: Aurocyanide, dicyanoaurate(I), a pharmacologically active metabolite of medicinal gold complexes. *Inflammopharmacology* 2008; 16: 126-132

Grob P. Goldakupunktur beim Hund – Behandlung der Hüftdysplasie. *Der Praktische Tierarzt* 2005; 10: 726-727

Han JS, Tang J. Tolerance to electroacupuncture and its cross tolerance to morphine. *Neuropharmacology* 1981; 20: 593–596

Hjelm-Björkman A, Raekallio M, Kuusela E, Saarto E, Markkola A, Tulamo RM. Double-blind evaluation of implants of gold wire at acupuncture points in the dog as a treatment for osteoarthritis induced by hip dysplasia. *Vet Rec* 2001; 149: 452-456

Jaeger GT, Larsen S, Sjøli N, Moe L. Double-blind, placebo-controlled trial of the pain-relieving effects of the implantation of gold beads into dogs with hip dysplasia. *Vet Rec* 2006;158: 722-726

Jaeger GT, Larsen S, Sjøli N, Moe L. Two years follow-up study of the pain-relieving effect of gold bead implantation in dogs with hip-joint arthritis. *Acta vet scand* 2007; 49: 1-9

Kasper M. Goldimplantation nach Kasper und Zohmann (Wiener Methode). In: *Ganzheitliche Schmerztherapie für Hund und Katze*. Kasper M, Zohmann A. Stuttgart: Sonntag 2007; 167-201

Katic N, Bockstahler B, Mueller M, Peham C. Fourier analysis of vertical ground reaction forces in dogs with unilateral hind limb lameness caused by degenerative disease of the hip joint and in dogs without lameness. *Am J Vet Res* 2009; 70: 118-126

Kirkby KA, Lewis DD. Canine hip dysplasia: Reviewing the evidence for nonsurgical management. *Vet Surg* 2011; 41: 2-9

Klitsgaard J. Goldimplants—practical experiences with 400 hip dysplasia cases in the dog. *Int. Vet. Acup. Soc., Proceedings 22nd Annual International Congress Spiez, September 5th-8th 1996*, 1-5

Kothbauer O. Über die Implantation von Goldpartikeln zur therapeutischen Beeinflussung von schmerzhaften Prozessen im Hüftgelenksbereich von Hunden – dargestellt an drei Fallbeispielen. *Tierärztl Mschr* 1997; 84: 47-52

Larsen A, Stoltenberg M, Danscher G. In vitro liberation of charged gold atoms: autometallographic tracing of gold ions released by macrophages grown on metallic gold surfaces. *Histochem Cell Biol* 2007; 128: 1-6

Larsen A, Kolind K, Pedersen DS, Doering P, Ostergaard Pedersen M, Danscher G, Penkowa M, Stoltenberg M. Gold ions bio-released from metallic gold particles reduce inflammation and apoptosis and increase the regenerative responses in focal brain injury. *Histochem Cell Biol* 2008; 130: 681–692

Lee AY, Eun HC, Kim Hoe, Moon KC. Multicenter study of the frequency of contact allergy to gold. *Contact dermatitis* 2001; 45: 214- 216

Lie K-I, Jaeger G, Nordstoga K, Moe L. Inflammatory response to therapeutic gold bead implantation in canine hip joint osteoarthritis. *Vet pathol* 2011; 48: 1118- 1124

Mlacnik E, Bockstahler B, Müller M, Tetrick MA, Nap RC, Zentek J. Effects of caloric restriction and a moderate or intense physiotherapy program for treatment of lameness in overweight dogs with osteoarthritis. *J Am Vet Med Assoc* 2006; 229:1756–1760

Mueller M, Bockstahler B, Skalicky, Mlacnik E, Lorinson D. Effects of radial shockwave therapy on the limb function of dogs with hip osteoarthritis. *Vet Rec* 2007;160: 762-765.

Nieminen R, Korhonen R, Moilanen T, Clark AR, Moilanen E. Aurothiomalate inhibits Cyclooxygenase 2, Metalloproteinase 3 and Interleukin-6 expression in chondrocytes by increasing MAPK Phosphatase 1 expression and decreasing p38 phosphorylation. *Arthritis and Rheumatism* 2010; 62: 1650-1659

Ott I. On the medicinal chemistry of gold complexes as anticancer drugs. *Coord Chem Rev* 2009; 253: 1670-1681

Pedersen MO, Larsen A, Pedersen SP, Stoltenberg M, Penkowa M. Metallic gold reduces TNF $\alpha$  expression, oxidative DNA damage and pro-apoptotic signals after experimental brain injury. *Brain Res* 2009; 1271: 103-113

Sanderson RO, Beata C, Flipo RM, Genevois JP, Macias C, Tacke S, Vezzoni A, Innes JF. Systematic review of the management of canine osteoarthritis. *Vet Rec* 2009; 164: 418-424

Schulze E. Arthrosen und Goldimplantate. *Kleintiermedizin* 1999; 6: 240-244

Schulze E. Goldakupunktur oder Goldimplantate? Nur ein semantisches Problem? *Ganzheitliche Tiermedizin* 2001; 15: 137-140

Schulze E. Die Goldimplantation nach der TCM -Diagnostik und Auswahl der Punkte. *Ganzheitliche Tiermedizin* 2002; 16; 8 – 14

Scognamillo-Scabo MVR, Sousa NR de, Tannus L, Carvalho FS. Acupuncture and Gold bead implant for Hip Dysplasia in German Shepherd. *Acta Scientiae Veterinariae* 2010; 38: 443-448

Team Schweda, Schweda D (Hrsg.). *Die Magie des Goldes*. Hary: Rosenhof 2005.

Thoresen A. A »New« Method of Placing Goldimplants to Treat Hipdysplasia in Dogs. In: *Proceedings of the Twenty-Second Annual International Congress on Veterinary Acupuncture*. 5-8<sup>th</sup> September 1996, Spiez/Schweiz; Hrsg. IVAS. 1996.

Vandeweert JM, Coisson C, Clegg P, Cambier C, Pierson A, Hontoir F, Saegerman C, Gustin P, Buczinski S. Systematic review of efficacy of nutraceuticals to alleviate clinical signs of osteoarthritis. *J Vet Intern Med* 2012; 26: 448-456

Vuolteenaho K, Kujala P, Moilanen T, Moilanen E. Aurothiomalate and hydroxychloroquine inhibit nitric oxide production in chondrocytes and in human osteoarthritic cartilage. Scand J Rheum 2005; 34: 475-479

Zohmann A. Elementares Gold als Therapie? Goldakupunktur bzw. Goldimplantation – nicht Alternative, sondern Chance. KleintierKonkret 2003; 6: 19-23

Zohmann A., Kasper M. Goldstückchen die heilen- Hintergründe, Mythen und Fakten um die Goldimplantation als Schmerzbekämpfung. Hundkatzeferd 2005; 8: 38-41

## **Danksagung**

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. Nolte für die Überlassung dieses interessanten Themas sowie für die Möglichkeit, durch Mitarbeit im GanganalySELabor der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover Einblicke in das spannende Feld der Bewegungsanalyse des Hundes zu erhalten.

Herrn PD Dr. Wefstaedt danke ich ganz herzlich für die Betreuung und Unterstützung während der Anfertigung der Dissertation, den inhaltlichen Austausch sowie die geduldige Durchsicht und Korrektur der Manuskripte.

Ich bedanke mich bei Herrn Professor Dr. Kietzmann für die kritische Durchsicht dieser Arbeit.

Ferner möchte ich mich bei Herrn Dr. Zohmann sowie Herrn Prof. Dr. Kothbauer bedanken, die mir besonders in der Anfangsphase der Arbeit für Rückfragen zur Verfügung standen und mich in dieses Thema einführten.

Bedanken möchte ich mich bei den zahlreichen Autorinnen und Autoren, die sich Zeit für die Beantwortung von Fragen genommen haben und mir weitere Informationen zur Verfügung gestellt haben. Ich danke der Arbeitsgruppe um Herrn Prof. Dr. Danscher für den Austausch, besonders Frau Ass.- Prof. Dr. Larsen für die freundliche Überlassung der Bilder.

Mein herzlicher Dank geht an die statistische Universität von Uppsala, wo Frau Bengtsson und Frau Lundman mir wesentliche Teile ihrer Examensarbeit vom Norwegischen ins Englische übersetzt haben.

Mirja und Marcus danke ich dafür, dass sie stets zur Stelle waren, wenn meine Computerkenntnisse versagten, Corina für Ihren unermüdlichen Zuspruch.

Mein Dank gilt meiner Kollegin Frau Dr. Sobotta, die mir den Rücken frei gehalten hat, wann immer dies nötig war.

Ich danke meinen Eltern für Ihre grenzenlose Unterstützung.

Abschließend möchte ich von ganzem Herzen David danken. Ohne Deinen Zuspruch, Deine Unterstützung über die Jahre und Dein Verständnis wäre die Anfertigung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

