

Aus dem Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und
Gesundheitsökonomie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Randomisierte multizentrische Studie zum Auftreten
arzneispezifischer Effekte in einer homöopathischen
Arzneimittelprüfung**

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Ute Hirschberg
aus Windhoek / Namibia

Datum der Promotion: 09.12.2016

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungen	6
2	Abstrakt	7
3	Einleitung	10
3.1	Homöopathische Arzneimittelprüfung	10
3.1.1	Allgemein	10
3.1.2	Begriffsdefinition Homöopathische Arzneimittelprüfung	12
3.1.3	Rechtlicher Status der Homöopathischen Arzneimittelprüfung.....	13
3.1.4	Historische Entwicklung der Homöopathischen Arzneimittelprüfung.....	15
4	Okoubaka aubrevillei	21
4.1	Die Pflanze	21
4.2	Traditionelle Verwendung	22
4.3	Die Geschichte und Verwendung in der westlichen Welt	22
4.4	Inhaltsstoffe	23
4.5	Klinische Anwendung und Studien	23
4.6	Materia Medica und Homöopathische Arzneimittelprüfungen zu Okoubaka	25
5	Fragestellung und Zielsetzung	26
6	Methodik	27
6.1	Studiendesign.....	27
6.2	Auswahl und Rekrutierung der Probanden	28
6.3	Auswahl und Qualifikation der Prüffärzte	29
6.4	Prüfpräparat.....	29
6.4.1	Auswahl und Informationen zum Prüfpräparat.....	29
6.4.2	Dosierschema	30
6.4.3	Sicherheit	30
6.5	Ablauf der klinischen Prüfung	31
6.5.1	Erhebung der Anamnese und Einschlussuntersuchung	31
6.5.2	Klinische Prüfung	32
6.5.3	Symptomentagebuch	33
6.6	Zielparameter	35
6.6.1	Homöopathisches Prüfsymptom	35
6.6.2	Charakteristisches Symptom	36
6.7	Statische Planung und Datenanalyse	37
6.7.1	Randomisierung	37
6.7.2	Fallzahlplanung	38

6.7.3	Datenanalyse	38
6.7.4	Hypothesen	39
6.7.5	Primärer Zielparameter	39
6.7.6	Sekundäre Zielparameter	40
6.8	Datenmanagement	43
7	Ergebnisse	44
7.1	Rekrutierung	44
7.2	Soziodemographie und Basisdaten der Probanden	45
7.3	Quantitative und qualitative Analyse	46
7.3.1	Quantitative Analyse	46
7.3.2	Qualitative Analyse	48
8	Diskussion	59
8.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	59
8.2	Studiendesign	59
8.3	Randomisation	60
8.4	Prüfsubstanz	61
8.5	Probanden	61
8.6	Geschlechterunterschiede	63
8.7	Placebo	63
8.8	Vergleich der Ergebnisse mit neueren Studien	64
8.9	Hypothesen	67
8.10	Schlussfolgerung	72
9	Zusammenfassung	73
10	Danksagung	75
11	Literaturliste	76
12	Eidesstattliche Versicherung	83
13	Curriculum Vitae	85
14	Publikationsliste	86
15	Anhang	87
15.1	Liste charakteristischer Symptome und Prüfsymptome	87
15.2	Symptome in der Interventionsgruppe (Okoubaka aubrevillei C12)	87
15.3	Symptome in der Kontrollgruppe (Placebo)	111

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Design und Ablauf der Homöopathischen Arzneimittelprüfung
- Abbildung 2: Programm und Datenbank
- Abbildung 3: Symptomentagebuch: Berichtsbogen Proband
- Abbildung 4: Ablauf der Datenanalyse der Homöopathischen Arzneimittelprüfung
- Abbildung 5: Qualitativer Analyseprozess der Homöopathischen Arzneimittelprüfung
- Abbildung 6: Flussdiagramm Studieneinschluss

Tabellenverzeichnis:

- Tabelle 1: Kodierleitfaden Typisierung
- Tabelle 2: Definitionen Prüfsymptome und Charakteristische Symptome
- Tabelle 3: Basisdaten der Probanden der Homöopathischen Arzneimittelprüfung.
- Tabelle 4: Ergebnisse der quantitativen Zielparameter der Homöopathischen Arzneimittelprüfung
- Tabelle 5: Subgruppenanalysen der Probanden in Bezug auf den primären Zielparameter
- Tabelle 6: Qualitativer Vergleich der Symptome zwischen *Okoubaka aubrevillei* und Placebo
- Tabelle 7: Qualitativer Vergleich der Symptomenprofile von *Okoubaka aubrevillei* aus einer früheren Arzneimittelprüfung und aus den klinischen Anwendungen

1 Abkürzungen

AMG	Arzneimittelgesetz
ANCOVA	Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance)
BFARM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CRF	Case Report Form (Berichtsmappe)
DZVHÄ	Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte
ED	Erektile Dysfunktion
ECH	European Committee for Homeopathy
CCRH	Central Council for Research in Homeopathy
HAMP	Homöopathische Arzneimittelprüfung
HPCUS	Homeopathy Pharmacopoeia Convention of the United States
ICH-GCP-Guidelines	International Conference on Harmonisation/Guidelines for Good Clinical Practice
ICCH	International Council for Classical Homeopathy
ICH	International Conference on Harmonisation
ICR	Interrater-Reliabilität
LKP	Leiter der klinischen Prüfung
LMHI	Liga Medicorum Homoeopathica Internationalis
GCP	Good Clinical Practice
SAS/STAT	Software zur statistischen Analyse (statistical analysis software)
SOP	Standard Operating Procedure (Standardarbeitsanweisung)
SQL	Structured Query Language
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SUSAR	Verdachtsfall unerwarteter schwerwiegender Nebenwirkungen
UE	Unerwünschtes Ereignis
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung

2 Abstrakt

Hintergrund: Homöopathische Arzneimittelprüfungen sind ein Grundpfeiler der Homöopathie. Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu prüfen, ob gesunden Probanden nach Einnahme von homöopathischen Hochpotenzen arzneispezifische Symptome entwickeln, die sich von den Symptomen unter Einnahme eines Placebos unterscheiden.

Methoden: Die vorliegende Studie wurde als randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische klinische Prüfung der Phase 1 durchgeführt. Sie bestand aus einer 1-wöchigen Run-in-Phase, einer 5-tägigen Interventions-Phase und 16-tägigen Nachbeobachtungs-Phase. Verblindet waren Probanden, Prüfarzte und der Statistiker in Bezug auf Allokation und Identität der Prüfarznei. Probanden in der Interventionsgruppe erhielten *Okoubaka aubrevillei* als Globuli in der Potenz C12, Probanden in der Placebo-Gruppe erhielten optisch und geschmacklich identische Globuli aus Saccharose. Das Einnahmeschema war 5x5 Globuli pro Tag, maximal 5 Tage lang. Erfassungsdokument war ein semistrukturiertes digitales online geführtes Symptomentagebuch, in welchem die Probanden ihre Symptome dokumentierten. Primärer Endpunkt der Studie war die Differenz der Anzahl charakteristischer Symptome, die unter *Okoubaka aubrevillei* und unter Placebo auftraten. Die Identifikation von charakteristischen Symptomen erfolgte mittels qualitativer Inhaltsanalyse. Sekundäre Endpunkte waren die qualitativen Unterschiede der Symptomenprofile von Verum und Placebo, sowie die Anzahl der Prüfsymptome insgesamt in beiden Gruppen. Für die quantitative Auswertung wurden die Anzahl der Symptome in einer Intention-to-treat-Analyse an ein univariates Kovarianzanalysemodell (ANCOVA) angelegt, in dem die Gruppe, die Erwartungshaltung und die Anzahl der dokumentierten Symptome in der Run-In-Phase als Einflussvariablen modelliert wurden.

Ergebnis: 31 Probanden (19 *Okoubaka* und 12 Placebo) wurden eingeschlossen, davon wurden die Datensätze von 29 Probanden ausgewertet. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in der Anzahl charakteristischer Symptome zwischen der Interventionsgruppe (Mittelwert \pm Standardabweichung $5,4 \pm 6,0$) und der Kontrollgruppe (Mittelwert \pm Standardabweichung $4,9 \pm 5,6$) festgestellt werden. Der Gruppenunterschied (Odds-Ratio) für das Auftreten eines charakteristischen

Symptoms betrug 1,11 (95% Konfidenzintervall: 0,40 bis 3,05, $p=0,843$). Frauen und Probanden, die sich vorab als sehr reaktionsfähig in Bezug auf Homöopathika eingestuft hatten, beschrieben deutlich mehr Symptome unabhängig ob sie der Verum- oder Placebo-Gruppe zugeteilt waren. Die Interrater-Reliabilität (Cohens Kappa) der qualitativen Analyse lag mit 0,69 knapp unterhalb des im Vorfeld als Gütekriterium festgelegten Wertes von 0,7 (95%-Konfidenzintervall: 0,62 bis 0,76). Der qualitative Vergleich der Symptomenprofile zeigte ebenfalls keinen eindeutigen Gruppenunterschied.

Schlussfolgerung: Die Verbindung von qualitativen und quantitativen Methoden erbrachte keinen signifikanten Unterschied zwischen der Anzahl charakteristischer Symptome unter *Okoubaka aubrevillei* bzw. Placebo. Nicht nur die Häufigkeit und Differenziertheit charakteristischer Symptome in der Placebogruppe, sondern auch das Auftreten arzneimittelspezifischer Symptome unter Placebo wirft Fragen auf. Der Nocebo-Effekt könnte eine plausible Erklärung für einige Phänomene sein, die in dieser Studie beobachtet wurden.

Abstract

Background: Homeopathic drug proving is a basic concept in homeopathy. This study aimed to record symptoms produced by a homeopathic drug compared with placebo.

Methods: This multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 trial consisted of a 7-day run-in period, a 5-day intervention period and a 16-day post-intervention observation period. Subjects, investigators and statisticians were blinded for intervention groups and identity of the homeopathic drug. Subjects in the intervention group received *Okoubaka aubrevillei* (potency C12) and subjects in the placebo group received the optically identical sucrose globules. Dosage in both groups was five globules taken five times per day over a maximum period of 5 days. Subjects documented the symptoms they experienced in a semistructured online diary. The primary outcome parameter was the number of characteristic proving symptoms compared with placebo after a period of 3 weeks. Characteristic symptoms were categorised using content analysis. Secondary outcome parameters were the qualitative differences in profiles of characteristic and proving symptoms and the total

number of all proving symptoms. The number of symptoms was quantitatively analysed on an intention-to-treat basis using analyses of covariance with the subject's expectation and baseline values as covariates.

Results: Thirty-one subjects were included (19 Okoubaka and 12 placebo). Data for 29 participants could be analysed. No significant differences in number of characteristic symptoms in both groups were observed between Okoubaka (mean \pm standard deviation 5.4 ± 6.0) and placebo (4.9 ± 5.6). The odds ratio for observation of a characteristic symptom was 1.11 (95% confidence interval 0.4 to 3.05, $P = 0.843$). Females and subjects expecting a higher number of symptoms at baseline or feeling more sensitive to homeopathic drugs experienced more characteristic symptoms regardless of allocation. The qualitative analysis showed an inter-coder reliability of 0.69 (95% confidence interval 0.62 to 0.76). The qualitative comparison of symptom profiles was inconclusive.

Conclusions: Combined results of qualitative and quantitative methods did not result in a significant difference of characteristic proving symptoms between *O. aubrevillei* C12 and placebo. The qualitative comparison of the symptom profiles leaves some open questions. The nocebo effect might be a plausible explanation for most of the phenomena observed in this trial.

3 Einleitung

3.1 Homöopathische Arzneimittelprüfung

3.1.1 Allgemein

Vor mehr als 200 Jahren, im Jahr 1796 veröffentlichte der deutsche Arzt Samuel Hahnemann (1755-1843) in Hufelands „Journal der praktischen Arzneykunde“ einen Aufsatz mit dem Titel „Versuch über ein neues Prinzip zur Auffindung der Heilkräfte der Arzneysubstanzen, nebst einigen Blicken auf die bisherigen“. Darin formuliert er das Prinzip einer neuen Heilkunde indem er vorschlägt, man solle alle Arzneisubstanzen in ihrer Wirkung zunächst am Gesunden beobachten und sie dann am Kranken nach dem Ähnlichkeitsprinzip anwenden: „similia similibus curentur“ – „Ähnliches soll mit Ähnlichem“ geheilt werden (1).

Seine Erkenntnis fußte insbesondere auf einem 6 Jahre zuvor durchgeführten Selbstversuch mit Chinarinde. Hahnemann wollte die Behauptung des englischen Mediziners Cullen: „Chinarinde sei wirksam bei Wechselfieber, weil es die Verdauung stärke“, überprüfen und beobachtete, dass er nach Einnahme des Arzneimittels die typischen Symptome des Wechselfiebers (Malaria) entwickelte. Der Chinarindenversuch führte zur Formulierung des Simile-Prinzips und gilt als die Geburtsstunde der homöopathischen Arzneimittelprüfung (2-4).

In der Folge sammelte Hahnemann toxikologische Symptome aus der Literatur und begann weitere Arzneisubstanzen zu „prüfen“, indem er freiwillige Gesunde teilweise giftige Stoffe einnehmen ließ, um zu sehen, welche Symptome die jeweiligen Arzneien hervorrufen würden. Um die Toxizität abzuschwächen, verdünnte er die Stoffe stufenweise und glaubte zu beobachten, dass sie dennoch eine medizinische Wirkung aufwiesen.

Bis heute führen homöopathische Ärzte homöopathische Arzneimittelprüfungen (HAMP) am Gesunden durch mit dem Ziel Symptome zu provozieren, die als Grundstruktur das sogenannte „homöopathische Arzneimittelbild“ dieser Substanz bilden. Dabei handelt es sich um ein empirisch phänomenologisches Vorgehen, das die individuellen Auswirkungen einer Arzneisubstanz auf die körperlichen, geistigen und seelischen Ebenen des Menschen beschreibt. Die Mehrzahl der Symptome die in den homöopathischen Arzneimittellehren (Materia Medica) erfasst sind, stammen aus solchen HAMP. Zusammen mit den Erkenntnissen der Toxikologie und Pharmakologie und den klinischen Erfahrungen entsteht daraus das „homöopathische

Arzneimittelbild“, welches die Verschreibungsgrundlage für homöopathische Arzneimittel darstellt (4-6).

Aus homöopathischer Sicht ist die Kenntnis dieser Symptome am Gesunden die Voraussetzung, um nach dem Simileprinzip die passende Arznei im Krankheitsfall wählen zu können.

Obwohl die HAMP ein Grundpfeiler der Homöopathie ist und die Durchführungen von HAMP als notwendig erachtet werden, um die Arzneimittellehren (Materia Medica) durch Prüfungen neuer Arzneimittel weiter zu entwickeln, sowie die Kenntnisse von bisher unzureichend bekannten homöopathischen Arzneimitteln zu erweitern, ist die Qualität und Validität der bis heute durchgeführten HAMP kritisch zu betrachten. Der größte Anteil des Datenmaterials aus homöopathischen Arzneimittelprüfungen stammt noch aus dem 18. und 19. Jahrhundert.

Bis zum Ende des 20. Jahrhundert hat es keine global anerkannten oder etablierten modernen Standards für die Durchführung von HAMP gegeben und nur wenige HAMP fanden bisher unter streng kontrollierten Bedingungen statt. Der renommierte britische Homöopath Jeremy Sherr schreibt „wir haben ein paar hundert wirklich gründliche Prüfungen vorliegen, und der Rest der Materia Medica setzt sich aus Teilprüfungen und toxikologischen Berichten zusammen“ (7).

Auch die Hypothese die jeder HAMP zugrunde liegt, dass nämlich eine Arznei, von gesunden Freiwilligen eingenommen, spezifische Symptome produziert, die sich von einer Placebo-Gabe unterscheiden, ist bislang nicht belegt (8). Dieser Frage wird erst in den letzten Jahren Aufmerksamkeit gewidmet mit unterschiedlichen Ergebnissen (8-12).

Ein systematischer Review aus dem Jahr 2006 hat die zwischen 1945 und 1995 veröffentlichten HAMP systematisch untersucht und auf ihre Qualität hin geprüft (13). Eingeschlossen wurden 156 HAMP in 6 Sprachen (englisch, deutsch, holländisch, spanisch, französisch, portugiesisch). Das Ergebnis zeigte, dass die Mehrzahl der untersuchten HAMP qualitative Defizite im Design, insbesondere in Bezug auf Randomisierung, Verblindung, Placebo-Kontrollen, Analysekriterien und Methodik aufwies. Weiterhin wurde gezeigt, dass es durch die unterschiedlichen Studiendesigns und die mangelhafte Qualität der Berichte kaum möglich war, Ergebnisse von Prüfungen zum gleichen homöopathischen Arzneimittel zu vergleichen.

Generell wurde die Qualität der Prüfungen als schwach beurteilt und bemängelt, dass wichtige Informationen in den Publikationen oft fehlten.

Um heutigen methodischen Standards zu genügen und um Prüfungen international vergleichen und reproduzieren zu können, ist eine genaue Beschreibung von Material und Methoden jedoch unerlässlich. 2004 hatte das European Committee for Homeopathy (ECH) – Subcommittee Drug Proving einen Konsensus erarbeitet und einen Studiendesign entwickelt, dessen Aufbau sich an der GCP-Leitlinie „Guidelines for Good Clinical Practice“ (GCP) – orientiert (14).

Dabei wurde die Struktur der GCP-Leitlinie der International Conference on Harmonization (ICH) für diesen Entwurf übernommen und entsprechend den Anforderungen für HAMP angepasst. Mittlerweile gibt es Bestrebungen von Seiten des ECH und der Liga Medicorum Homoeopathica Internationalis (LMHI) diese Richtlinien zu harmonisieren hin zu einem einheitlichen globalen Standard.

In Deutschland ist die HAMP den gleichen rechtlichen Bestimmungen unterworfen wie klinische Studien der Phase I für die das Arzneimittelgesetz anzuwenden ist (15;16). Da es sich ja um registrierte Arzneimittel handelt und Phase-I-Studien normalerweise zu nicht frei auf dem Markt verfügbaren Arzneimitteln durchgeführt werden, ist dies kontrovers zu diskutieren. Die Praxis hat zudem gezeigt, dass der rechtliche Status der HAMP in Deutschland noch nicht zureichend geklärt ist.

Ziel dieser Studie ist es, das Prinzip der HAMP mit kontrollierter, quantitativer und qualitativer Methodik zu untersuchen und die Anstrengung für eine international akzeptierte Methodologie für HAMP zu verstärken, um eine verlässliche wissenschaftliche Basis für die Durchführung von HAMP zu schaffen.

3.1.2 Begriffsdefinition Homöopathische Arzneimittelprüfung

Eine homöopathische Arzneimittelprüfung (HAMP) ist eine systematische Beobachtung und Erfassung von Symptomen, hervorgerufen durch die definierte Gabe eines homöopathischen Arzneimittels oder eines noch nicht homöopathisch geprüften arzneilich wirksamen Stoffes an gesunden Personen (Probanden). Sie wird von einem Prüfungsleiter verantwortlich durchgeführt, gegebenenfalls unter Mitarbeit weiterer Prüfärzte (17).

Die HAMP am Gesunden ist einer der Grundpfeiler der Homöopathie und beruht auf der aus der Antike stammenden Theorie, dass Ähnliches mit Ähnlichem behandelt

werden möge („similia similibus curentur“). Das heißt, dass ein Stoff, der eine bestimmte Symptomatik bei einem Gesunden hervorruft, imstande sein soll, einen Kranken mit ähnlicher Symptomatik im Rahmen der regulatorischen Anregung von Selbstheilungskräften zu heilen. Voraussetzung um eine homöopathische Arznei nach dem Ähnlichkeitsprinzip beim erkrankten Menschen sicher anwenden zu können ist, dass ihre Arzneiwirkung am gesunden Menschen bekannt ist.

In der HAMP nehmen gesunde Probanden eine definierte Gabe eines homöopathischen Arzneimittels ein, mit dem Ziel, reversible Symptome zu provozieren. Während der gesamten Zeit des Selbstversuches werden sie von einem Prüfarzt (Supervisor) begleitet (4). Die Probanden schreiben ein tägliches Protokoll (Symptomentagebuch) über alle subjektiven und objektiven gesundheitlichen Abweichungen vom Normalzustand, mit möglichst genauen Angaben über Ort, Zeit, Art, Abhängigkeiten von Umweltfaktoren und Befindensänderungen. Diese Protokolle werden dokumentiert und evaluiert um die Arzneiwirkung in Form von Symptomen zu erfassen und qualitativ sowie quantitativ zu beschreiben.

Die Gesamtheit der durch die Arznei hervorgerufenen Symptome dient der Formulierung einer Hypothese der Arzneiwirkung der geprüften Substanz.

Auf dieser Basis wird die Arznei am Kranken entsprechend des Ähnlichkeitsgesetzes homöopathisch angewendet und in ihrer klinischen Wirkung am Einzelfall getestet und überprüft.

Erst durch die Bestätigung der Heilwirkung am Kranken, zusammen mit dem pharmakologischen und toxikologischen Wissen, entsteht das klinisch verifizierte homöopathische Arzneimittelbild.

3.1.3 Rechtlicher Status der Homöopathischen Arzneimittelprüfung

Da im Sinne der homöopathischen Theorie, homöopathische Arzneien dazu bestimmt sind, Krankheiten zu heilen und Leiden zu lindern, sind sie in Deutschland rechtlich als Arzneimittel eingestuft, und da es sich bei der HAMP rein formal um pharmakologische Studien am Gesunden handelt (AMG §2), ist nach Einschätzung durch das Bundesinstitut für Arzneimittel (BfArM) und der Ethikkommission des Landes Berlin (LaGeSo) jede HAMP eine klinische Prüfung der Phase I, für die das Arzneimittelgesetz anzuwenden ist mit allen Implikationen (16). Zu den Anforderungen gehören die vorab Formulierung eines Prüfplans, Anzeige der Prüfung bei den

zuständigen Behörden, Probandenversicherung, unterschriebene Einwilligungserklärung (Informed Consent) durch den Probanden, der Prüfungsleiter muss eine mindestens zweijährige Erfahrung in klinischen Studien vorweisen und das positive Votum einer Ethikkommission muss vorliegen (16;18;18).

Darüber hinaus sollten HAMP den Anforderungen nach GCP („Good Clinical Practice“) genügen, jedoch mit gewissen Abweichungen. Geht man von den gültigen Richtlinien für GCP aus, so sind zum Beispiel Unerwünschte Ereignisse (UE) gering zu halten, und bei Überhandnahme ist die Prüfung abzubrechen. Nun ist die HAMP aber gerade darauf angelegt, Symptome zu provozieren, das heißt UE sind erwünscht, was sich schon im verwendeten Term widerspricht, und bilden in gewisser Weise den primären Endpunkt. Unklar ist bislang, inwieweit und ob sich UE von sogenannten „Prüfsymptomen“ unterscheiden lassen. Auch der Umgang mit Verblindung und „Written Informed Consent“ bedarf einer Modifikation. Ist es in einer AMG-Studie selbstverständlich, dass der Patient in der Patienteninformation über Nutzen und Risiken der Prüfsubstanz aufgeklärt wird, ist das für die HAMP nicht sinnvoll, da von einem Bias, durch die Erwartungshaltung beim Beobachten und Dokumentieren, ausgegangen werden muss, wenn dem Probanden die Testarznei bekannt ist. Das gleiche gilt für die Auswertung der Daten (16).

Das BfArM hat 1998 einen wichtigen ersten Schritt unternommen, diesen Besonderheiten bei den Durchführungen von HAMP Rechnung zu tragen und eine Empfehlung zur Planung und Durchführung von HAMP erarbeitet. Dabei wird der Gestaltung der HAMP hinsichtlich Studiendesign (kontrolliert, unkontrolliert, Placebokontrolle, Verblindung, Probandenzahl) und Zielparameter großer Spielraum gelassen. Einzig das Vorliegen eines detaillierten Prüfplanes wird gefordert. Unter anderem soll hier Stellung bezogen werden, hinsichtlich der Abgrenzung von einem Prüfsymptom des Arzneimittelbildes zu einem UE, und wie bei einem UE oder SUE zu verfahren ist. Die Vorlage eigener Untersuchungen zur Toxikologie des Ausgangsstoffes kann unterbleiben, wenn eine Potenz von C12, dies entspricht einer Verdünnung von 1/100¹², und höher geprüft wird. Die für klinische Prüfungen üblichen Qualitätsanforderungen müssen eingehalten werden (15). Hierzu gehören nach ICH-GCP ein Qualitätsmanagement, Qualitätssicherung (Audit, Inspektion) und Qualitätskontrolle (Monitoring, Erstellen von Standard Operating Procedures) (19).

Zu HAMP, die dem Zweck dienen, bekannte homöopathische Arzneien erneut zu prüfen, um sie kennen zu lernen und zu verifizieren, gibt es keine Stellungnahme.

3.1.4 Historische Entwicklung der Homöopathischen Arzneimittelprüfung

Die Idee des Ähnlichkeitsprinzips ist alt, schon Hippokrates von Kos (460 - 370 v.Chr.) schrieb, man könne Krankheiten entweder durch Contraria oder durch Similia behandeln (20), und in den Schriften des Paracelsus (1493-1541) findet man „Ähnliches wird durch Ähnliches behandelt und nicht Gegensätze durch Gegensätze“ (21). Paracelsus war es auch, der die Beziehung von Dosis und Gift-Wirkung erkannte: „alle Dinge sind Gift, und nichts ist ohne Gift; allein die Dosis machts, dass ein Ding kein Gift sei...“.

Aber erst Ende des 18. Jahrhunderts, als die praktische Medizin in erster Linie aus Pflanz Zubereitungen, Schröpfmaßnahmen, Aderlässen usw. bestand, begann man mit der systematischen Erforschung der pharmakologischen Eigenschaften von Heilpflanzen und Arzneimitteln. In diese Zeit fallen die ersten Experimente mit Arzneien an Gesunden (22). Anton Störck, Leibarzt Maria Theresias und Leiter eines Wiener Krankenhauses, prüfte 8 giftige Substanzen, davon 6 an sich selbst, auf ihre Unschädlichkeit bei niedriger Dosierung. 1771 forderte der berühmte Schweizer Arzt und Naturforscher, Albrecht von Haller, im Vorwort der „Pharmacopoea helvetica“, die Wirkung einer Droge, bevor sie Kranken verabreicht wird, am gesunden Menschen auszuprobieren (2). „ *Man nehme ein Medikament jeweils für sich, nicht mit einem anderen vermischt, zunächst in schwacher, dann in stärkerer Dosis ein. Man bemerke den Geschmack, den Geruch, Schärfe oder Milde, sodann auch die Veränderung des Pulses, des Urins, der Verdauung und der Eingeweide, Wärme, Kälte, Angst, Leichtigkeit, kurz alles, was von der Einnahme des Medikamentes herrühren könnte. Das versuche man mit dem frischen Kraut, aber auch mit Tee, Auszügen und Extrakten. Dann erst kann man die Pflanze, entsprechend der Phänomene, die man am gesunden Menschen wahrgenommen hat, am kranken Körper anwenden, und zwar bei einem solchen Krankheitszustand, bei dem der gesunde Menschenverstand sich etwas aus der Gabe der Pflanze erhoffen kann, oder die Lehrmeinungen es erlauben* (23).“

Die Idee war also nicht neu, als Samuel Hahnemann (1755-1843) etwa 40 Jahre später unter Berufung auf Haller, die Arzneiprüfung am Gesunden in seinem Hauptwerk „Organon der Heilkunst“ beschrieb (24), gleichwohl war es sein Verdienst, daraus ein Gesetz zu erheben, indem er systematisch Mittel am Gesunden testete, Symptome notierte und das Simile-Prinzip konkret in die Praxis umsetzte.

Hahnemann, der neben seiner ärztlichen Tätigkeit, sich dem Übersetzen und Verfassen medizinischer Werke widmete, stieß 1790 beim Übersetzen der Arzneimittellehre des schottischen Pharmakologen, William Cullen, auf ein Kapitel, in dem dieser die These vertrat, die heilende Wirkung der Chinarinde bei Wechselfieber (Malaria) sei auf ihren Gehalt an Bitterstoffen zurückzuführen, die einen kräftigenden Effekt auf den Magen ausüben sollten. Hahnemann, der Cullens Aussage anzweifelte, führte seinen ersten Selbstversuch durch und beschrieb, dass er Krankheitserscheinungen der Malaria entwickelte. Historisch gesehen, war dies vermutlich die erste protokollierte Arzneimittelprüfung unabhängig davon, ob der Versuch replizierbar ist oder nicht (25). Beeindruckt von dieser Erfahrung begann Hahnemann weitere Versuche an sich und anderen Personen durchzuführen. Um die Toxizität der Stoffe abzuschwächen, befasste er sich mit der schrittweisen Verdünnung und entwickelte so das Prinzip der Potenzierung (24). 1805 veröffentlichte Hahnemann auf 269 Seiten in „Fragmenta de viribus medicamentorum positivis“ die Prüfsymptome von 27 Arzneien. Die systematische Anleitung zur Durchführung einer Arzneimittelprüfung erfolgte 1810 im „Organon der Heilkunst“ (§105-145). Als Universitätsdozent in Leipzig (1812-1821) sammelte er einen Kreis von Schülern um sich, mit denen er fortan weitere Arzneimittelprüfungen durchführte. Dabei war Hahnemann in erster Linie an der sogenannten Erstwirkung einer Substanz interessiert (§137 Organon), weshalb seine Prüfungen kaum länger als ein bis drei Tage dauerten. Unter Erstwirkung verstand er die, durch einen von außen einwirkenden Reiz, unmittelbar ausgelöste Verstimmung des Körpers. Die anschließende Bemühung des Körpers, etwas gegen diese Einwirkung oder Verstimmung zu unternehmen, also seine Reaktion auf die Erstwirkung, nannte er Gegenwirkung oder Nachwirkung (§63 Organon). Die Erstwirkung ist also ein Produkt aus einwirkender Potenz und Lebenskraft, für die Nach- oder Gegenwirkung ist die Lebenskraft allein verantwortlich. Bis zu seinem Tode hatte Hahnemann an die 120 Arzneimittel an sich selbst und anderen geprüft und die meisten in der „Reinen Arzneimittellehre“ und/oder den „Chronischen Krankheiten“ veröffentlicht (26). Als Prüfpotenz empfahl er gegen Ende seines Lebens, in der 6. Auflage des Organons (§128), eine C30 einzusetzen, obwohl ein Großteil seiner Symptomensammlungen mit tiefen Potenzen oder Urtinktur erzielt worden waren.

Schon zu Hahnemanns Lebzeiten begann die Homöopathie, auch im Ausland Fuß zu fassen. Das in Österreich 1818 verhängte Homöopathie-Verbot wurde 1832 durch

Kaiser Franz I. wieder aufgehoben. In Wien wurde erstmals in einem Krankenhaus rein homöopathisch behandelt, und die Konzession zur Gründung eines Vereins homöopathischer Ärzte erteilt. Matthias Marenzeller (1765-1854), einer der Hauptvertreter der österreichischen Homöopathen, gab 1857, in „Anleitung zur Erforschung der Arzneimittelkräfte am Gesunden“, ausführliche Anweisungen zur Durchführung einer HAMP und empfahl mit hohen Potenzen in absteigender Potenzfolge C30, C12, C6 bis Urtinktur zu prüfen. Als Beobachtungszeitraum bestimmte er 4 Tage, der Name der Arznei blieb geheim während der Prüfung (25).

In den USA wurden unter Mitwirkung des ursprünglich deutschen Arztes Constantin Hering (1800-1880) das American Institute of Homoeopathy (1844), das Homoeopathic Medical College of Pennsylvania (1848) und das Hahnemann Medical College of Philadelphia (1867) gegründet. Hering formulierte in seinem Vorwort zu den „Guiding Symptoms“ Regeln zur Durchführung einer HAMP und riet dazu, mit niedrigen Potenzen zu prüfen und erst bei fehlender Reaktion zunächst die Einnahmefrequenz - und erst dann die Potenz zu erhöhen. Wichtig erschien es ihm, Befindensveränderungen über Wochen bis Monate zu dokumentieren (6;26). Herings bekannteste Arzneimittelprüfung ist die homöopathische Prüfung des Giftes der Schlange *Lachesis muta* 1848. Auch der amerikanische Arzt und Homöopath, James Taylor Kent (1849-1916), prüfte an sich und seinen Studenten 28 Substanzen, 14 davon waren bis zu diesem Zeitpunkt unbekannt. Als Potenz wählte er die C30, und er sprach sich explizit gegen tiefe Potenzen oder gar Urtinkturen aus. Hinsichtlich des Beobachtungszeitraums, gab er zu bedenken, dass für akute Arzneien wie Aconit eine kurze Beobachtungszeit ausreiche – und Mittel wie z.B. Alumina mindestens 30 Tage Beobachtungszeitraum erforderten. Schon damals forderte Kent: „Die Materia Medica muss durch sorgfältige Prüfungen neuer Arzneimittel weiterentwickelt werden. Wir wiederholen sorgfältige und gründliche Prüfungen, da die meisten modernen Prüfungen wertlos sind, denn sie wurden unachtsam und fehlerhaft durchgeführt.“ (27). Anfang des 20. Jahrhunderts, 57 Jahre nach dem Tod Hahnemanns, wuchs, im Kontext der sich entwickelnden Qualitäts-Standards in der sich entwickelnden pharmakologischen Forschung, die Unzufriedenheit hinsichtlich der Qualität von HAMP, und es entstand das Bedürfnis, Qualitätsstandards in der Homöopathie einzuführen, bzw. zu verbessern.

In den USA wurde von 1900 – 1906, als groß angelegtes Pilotprojekt, eine Arzneimittelprüfung zu Belladonna durchgeführt, um als Prototyp für weitere

systematische Nachprüfungen zu dienen. Initiator war die American Homeopathic Ophthalmological and Laryngological Society unter der Leitung von Perry Bellow. Der Aufwand war enorm. In 13 Städten wurden lokale Komitees gegründet und eine Prüfstruktur mit Direktor, Assistenten und Spezialisten eingeführt, Prüfer wurden erstmals bezahlt. Sie mussten Tagebuch führen und wurden täglich vom Leiter der Prüfung befragt, Prüfsymptome wurden unabhängig durch Spezialisten verifiziert und die Qualität der Ausgangssubstanz chemisch überprüft. Die zu prüfende Arznei war nur den Direktoren des Komitees bekannt, die Durchführung erfolgte mit Urtinktur, D2, D3, D4 (4;25). Ein Placebo sollte zu Beginn und gegebenenfalls auch zwischendurch gereicht werden. In seinem abschließenden Bericht riet Bellow von Nachahmungen ab, da der immense Aufwand für zukünftige Prüfungen nicht praktikabel sei, eine differenzierte Auswertung oder Diskussion der unterschiedlichen Symptome ist nicht erfolgt (6;28).

Auch in Deutschland, entwickelte sich, Ende des neunzehnten Jahrhunderts, eine sogenannte „naturwissenschaftlich-kritische Richtung“ in der Homöopathie und führte zu einer Spaltung unter den Homöopathen. Ihre Vertreter bemühten sich homöopathische Erfahrung mit naturwissenschaftlichem Denken und den neusten Erkenntnissen der Schulmedizin zu vereinen und hofften auf Integration der Homöopathie in die offizielle Medizin. Zu ihren Hauptforderungen gehörte u.a. die *Materia Medica* von Symptomen ungewisser Herkunft zu säubern, und ein wissenschaftliches Fundament für die Homöopathie neu zu erarbeiten, Hochpotenzen lehnten sie grundsätzlich ab. Zu den Hauptvertretern der Naturwissenschaftlich-kritischen Homöopathen zählten Hans Wapler (1866-1951), Fritz Donner (1896-1979), Karl Kötschau (892-1982) und Heinz Schoeler (1905 -1973) (29).

Die politischen Veränderungen kamen diesem Streben entgegen. Teilziel der nationalsozialistischen Reformen des Gesundheitswesens war die Zusammenführung unterschiedlicher medizinischer Richtungen. In der „Neuen Deutschen Heilkunde“ sollte Schulmedizin mit anderen Heilverfahren, den sogenannten „biologischen Heilverfahren“ wie z.B. Naturheilkunde und Homöopathie, vereinigt werden. Damit erfuhr die Homöopathie erstmals die ihr bis dahin verwehrt Anerkennung und Gleichberechtigung und genoss staatliche Förderung. 13 homöopathische Krankenhäuser, bzw. homöopathische Abteilungen an schulmedizinischen Kliniken wurden gegründet, das bedeutendste darunter war das

Stuttgarter Robert-Bosch-Krankenhaus, welches sich zu einer wichtigen Lehr- und Forschungsstätte für die Homöopathie entwickelte (30).

Fritz Donner, Leiter der homöopathischen Abteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses Berlin, wurde im Auftrag des Reichsgesundheitsamts 1936 mit der Überprüfung der Homöopathie betraut, hierbei sollte unter anderem die Zuverlässigkeit früherer Arzneimittelprüfungen und somit auch die Wertigkeit der auf ihnen aufgebauten „Arzneimittelbilder“ erforscht werden (31).

In den folgenden Jahren führte Donner an nahezu 200 Kollegen Arzneimittelprüfungen durch und begann die Prüfungen - für die Prüfer unwissentlich - mit einer Placebogabe. Überraschenderweise hatten ein großer Teil der Prüfer bereits während der Placeboeinnahme heftige Symptome, sodass einige sogar die Prüfung abbrachen. Donner schrieb in seinem erst Jahre später verfassten Bericht: „Es traten immer reichlich Placebosymptome auf, während der Mitteleinnahme – in mittleren Potenzen – aber keine für das geprüfte Mittel charakteristischen Symptome“. Die erzielten Ergebnisse waren allesamt enttäuschend und die erwartete Wirksamkeit ließ sich offensichtlich nicht nachweisen (31). In Leipzig führte Heinz Schoeler (1905 -1973) Nachprüfungen bekannter Substanzen und Neuprüfungen durch mit zufrieden stellendem Ergebnis (6). Die Prüfungen waren einfach blind, geprüft wurden Tiefpotenzen bis Urtinktur. Vorab erfolgte eine Anamnese und klinische Untersuchung der Prüfer, eine Placeboperiode wurde vorgeschaltet. Der Beobachtungszeitraum betrug 4-6 Wochen unter täglicher Mittelgabe und es gab eine Nachbeobachtungszeit. Einige Prüfer erhielten Placebo um die kritische Aufmerksamkeit sicherzustellen.

In Stuttgart wurden am Robert-Bosch-Krankenhaus 1932-1959 unter Leitung von Julius Mezger (1891-1976) 15 Arzneimittelprüfungen durchgeführt, basierend auf den Prüfungen von Schoeler. Entgegen Hahnemanns Theorie, dass nur die Erstreaktion wichtig sei, zählte für Mezger auch die Zweitreaktion. Dem Doktrin des gesunden Prüfers widersprach er „auch labile, stigmatisierte Prüfer können wertvoll sein“ vorausgesetzt dies wird vorweg in der Anamnese und klinischen Untersuchung erfasst (32-34).

Neu belebt wurde die Tradition der HAMP in Deutschland und Österreich zwischen 1977 und 1986 durch Martin Stübler und Georg Bayr, die sich für weitere Verbesserung und Vereinheitlichung der Methodologie einsetzen. Mehrere doppelblinde placebokontrollierte HAMP wurden durchgeführt. Erstmals wurde ein

Katalog von Kriterien einer „echten Prüfreaktion“ festgelegt und erstmalig erfolgte eine statistische Überprüfung zwischen Placebo und Verum.

Seit den 90er Jahren sind es vorrangig Jeremy Sherr in England und David Riley in den USA, die mit der Ausarbeitung von Kriterien zur Qualitätsverbesserung der HAMP beigetragen haben. Sherr spricht sich explizit gegen den Verum-Placebo-Vergleich aus und integriert die Placebokontrolle nur „in begrenztem Einsatz“ zur Förderung der selbstkritischen Beobachtung (7), auch Riley lehnt den direkten Placebo-Verum-Vergleich ab, da aufgrund der erwünschten Inhomogenität des Probandenkollektivs keine echten Vergleichsmöglichkeiten besteht (35).

Unter den neueren HAMP sind vor allem die wissenschaftlichen Arzneimittelprüfungen von Harald Walach aus den 90er Jahren erwähnenswert (8). Im Zentrum des Interesses standen methodologische Aspekte. Prüfdesign und Auswertungsmethoden sollten auf ihre Eignung hin überprüft werden und im Rahmen dieser experimentellen Methodik die Frage beantworten, ob sich spezifische Symptome unter einem homöopathischen Arzneimittel von Symptomen unter Placebo unterscheiden lassen. Diese Frage war bislang kaum untersucht worden (36). Als Prüfsubstanz wurde jeweils Belladonna verwendet, eines der ältesten homöopathischen Arzneimittel, dessen Symptomspektrum gut bekannt ist. In der Auswertung konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Verum- und Placebosymptomen gezeigt werden (8).

2004 gelang es Heribert Möllinger, mit einem veränderten Studiendesign, nachzuweisen, dass sich Placebo-Wirkung von Verum-Wirkung unterscheiden lässt (12). Auf diesem Studiendesign aufbauend, folgten 3 weitere Studien von Walach 2008, Möllinger 2009 und D.Piltan 2010 mit ähnlich positivem Resultat (37-39). Auf diese Studien wird im Ergebnisteil (s. Kapitel 8.8) noch eingegangen.

In der Folge dieser Bemühungen sind die Empfehlungen des International Council for Classical Homeopathy (ICCH) und des European Committee for Homeopathy (ECH) entstanden, die die Durchführung der HAMP nach einem schriftlichen Prüfplan unter Berücksichtigung der GCP-Richtlinien auf europäischer Ebene fordern. 1998-2000 wurde vom Deutschen Zentralverein homöopathischer Ärzte (DZVhÄ) Konsensus-Konferenzen ins Leben gerufen mit dem Ziel das Vorgehen verschiedener Prüfgruppen abzustimmen um HAMP mit vergleichbar hoher Qualität an

verschiedenen Zentren bzw. durch verschiedene Prüfungsleiter zu ermöglichen (17). Ein Plan zur HAMP wurde als Leitlinie 2002 veröffentlicht.

Wie schon in der Einleitung erwähnt, gibt es mittlerweile intensive Bestrebungen diese Richtlinien zu harmonisieren um einen einheitlichen globalen Standard für HAMP einzuführen.

Die unterschiedlichen Protokolle des indischen Central Council for Research in Homeopathy (CCRH), der Homeopathic Pharmacopoeia convention of the United States (HPCUS), des European Committee for Homeopathy (ECH) und der Liga Medicorum Homoeopathica Internationalis (LMHI) wurden verglichen mit dem Ziel, eine gemeinsame internationale Richtlinien zu erstellen. Der erste Entwurf wurde im Mai 2014 veröffentlicht, eine überarbeitete Fassung soll 2016 folgen (40;41).

4 Okoubaka aubrevillei

4.1 Die Pflanze

Okoubaka aubrevillei, erstmalig erwähnt 1936 in „Flore Forestière de la Cote d'Ivoire“ durch den französischen Botaniker André M. Aubréville (1897 - 1982), zählt zu der Familie der Sandelholzgewächse und ist im tropischen Regenwald Westafrikas vor allem in Ghana, Nigeria und der Elfenbeinküste beheimatet. Der 30-40 Meter hohe Urwaldbaum besitzt eine buschige Krone mit herabhängenden Ästen, die Blüten sitzen auf bis zu 15 Zentimeter langen Stacheln, die großen Früchte sind gelblich-braun, hart und enthalten den Samen.

Da der Baum meist allein auf einer Waldlichtung steht, habe er unter den Einheimischen den Ruf, „keinen anderen Baum in seiner Nähe zu dulden und jede Pflanze, die ihm zu nahe kommt, zu töten“ (42). In der Sprache der Anyi (ein Volksstamm in Westafrika) heißt „*okou baka*“ übersetzt „Baum des Todes“ (43).

Das ist gewissermaßen zutreffend, da dieser Baum ein Hemiparasit ist, der in den 6 Monaten nach Germination (Keimung) seine Wurzeln in Haustorien (Saugwurzeln) umwandelt und damit in die nahegelegenen (Wirts)pflanzen eindringt um Wasser und Nährstoffe aufzunehmen. Die Wirte sterben in der Regel oder zeigen vermindertes Wachstum (44).

4.2 Traditionelle Verwendung

Die Einheimischen schreiben dem *Okoubaka*-Baum magische Kräfte zu und Teile der Pflanze wurden symbolisch zur Abwehr böser Geister verwendet. Da der Baum mit einem Tabu belegt sei, dürfen sich nach westafrikanischer Vorstellung ausschließlich Medizinmänner diesem Baum nähern und nur unter Einhaltung strenger Rituale die Rinde ernten (45).

Das Pulver der Baumrinde dient innerlich eingenommen zur Vorbeugung und Behandlung jeglicher Art von Vergiftungen. Äußerlich eingesetzt, in Form eines wässrigen Mazerates, soll es bei ulzerösen Hautleiden helfen (46;47;47;47). Auch wird dem Rindenpulver eine abschwellende Wirkung bei Hodenschwellung (Orchitis) zugeschrieben (48).

4.3 Die Geschichte und Verwendung in der westlichen Welt

Eingang in die westlichen Heilkunde fand dieses Mittel in den 60er Jahren über die Ärztin Dr. Magdalena Kunst. Diese hatte eine kleine Menge gestoßene Baumrinde von einem Westafrikaner, zum Dank für eine erfolgreiche Behandlung, geschenkt bekommen mit dem Hinweis, dass man in seiner Heimat nach einem Gastmahl vorsichtshalber von diesem Pulver nehme, sofern man sich der Freundschaft des Gastgebers nicht ganz sicher sei und befürchten müsse, vergiftet zu werden. Dieses Pulver mache jedes Gift sofort unwirksam. Zurück in Deutschland bat Kunst den damaligen Leiter der Deutschen Homöopathie Union, Dr. Willmar Schwabe, der damals viele ethnobotanische Reisen unternahm, auf seiner nächsten Afrika-Expedition nach diesem Mittel zu forschen. Schwabe war erfolgreich und verarbeitete die Rinde zu einem homöopathischen Mittel.

In den 90er Jahren setzte sich Frau Dr. Veronica Carstens in zahlreichen Artikeln in der Mitgliederzeitschrift „Natur und Medizin“ für das Mittel ein, um es in der breiteren Öffentlichkeit bekannt zu machen.

In der westlichen Welt wird die Rinde vor allem als Homöopatikum in niedrigem Verdünnungsgrad (Potenz D2-6), quasi phytotherapeutisch, und nicht nach dem Ähnlichkeitsprinzip, eingesetzt. Die Hauptindikationen sind Magen-Darm-Verstimmungen, verursacht durch verschiedenste Art von Vergiftungen wie Lebensmittelvergiftungen und Lebensmittelunverträglichkeiten, unklaren Verdauungsstörungen, Magen Darm Infektionen, Allergien - insbesondere

Medikamenten- und Lebensmittelallergien, bei Medikamentennebenwirkungen sowie bei Infektionen während oder nach Tropenreisen.

4.4 Inhaltsstoffe

Die in der *Okoubaka*-Rinde enthaltenen wirksamen Bestandteile sind vor allem Gerbstoffe, Catechine und Phenolcarbonsäuren, was die Rinde somit als typische Gerbstoffdroge auszeichnet (49).

Gerbstoffe sind in der Lage Proteine mehr oder weniger stark zu miteinander zu vernetzen und haben damit eine abdichtende und entzündungshemmende Wirkung. Das in den Proteinen gebundene Wasser wird durch die Gerbstoffe verdrängt und es kommt zu einer Entwässerung mit der Folge, dass die Proteine durch Mikroorganismen nicht mehr oder nur noch schwer abgebaut werden können. Die Oberfläche wird so abgedichtet und vor dem Eindringen von Keimen geschützt. Hauptanwendungsgebiet sind Haut und Schleimhäute, insbesondere der Verdauungstrakt. Sie wirken astringierend (zusammenziehend, gerbend, abdichtend) entzündungs-, sekretions- und peristaltikhemmend (50).

Catechine, die ebenfalls den Gerbstoffen zuzuordnen sind, wirken antioxidativ und als Radikalfänger.

Eine immunstimulierende Wirkung wird durch die in der Rinde enthaltenen Gallus- und Protocatechusäuren erzeugt, welche eine stark phagozytosesteigernden Wirkung aufweisen. Dies unterscheidet *Okoubaka* von anderen Gerbstoffdrogen.

Letztlich wurde die *Okoubaka*-Rinde im Antibiosetest (Agardilutionstest) zur Ermittlung der minimalen Hemmkonzentration auf die Hemmwirkung gegenüber gram-positiven und gram-negativen Bakterien getestet, u.a. *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella typhimurium* mit dem Nachweis einer schwach bakteriostatischen Wirkung (49;49).

4.5 Klinische Anwendung und Studien

Es gibt kaum Forschung zu *Okoubaka* (homöopathische Anwendung). Bei den wenigen Veröffentlichungen handelt es sich fast ausschließlich um klinische Erfahrungsberichte. 1972 erschien die Übersichtsarbeit von Dr. Magdalena Kunst, veröffentlicht in der AHZ 1972/3. Sie hatte erstmalig 80 Patienten mit *Okoubaka* in der D1 bis D4 behandelt und somit die Indikationen für dieses Mittel präzisiert. Alimentäre Intoxikationen, rest-toxische Zustände nach Infektionskrankheiten, sowie die

prophylaktische Anwendung z.B. bei Tropenreisen. Anhand von Kasuistiken beschrieb Kunst die positive *Okoubaka*-Wirkung bei akuten Gastroenteritiden, bei Beschwerden nach zurückliegenden Intestinalinfekten, - nach Grippe, - bei und nach Toxoplasmose, - bei und nach Kinderkrankheiten, sowie Beschwerden nach Tropenkrankheiten. Auch beobachtete sie eine regulierende Wirkung des Mittels auf den Blutzuckerspiegel bei Diabetikern, wenn die Blutzuckerentgleisung mit Insektizidintoxikation zusammen hing. Bei allen mit *Okoubaka* behandelten Patienten soll eine objektive und subjektive Besserung eingetreten sein (45).

1991 veröffentlichte E. Schlüren retrospektiv seine am Kreiskrankenhaus Reutlingen durchgeführte klinische Beobachtung über die Anwendung von *Okoubaka* D2 und D3 bei verschiedenen Krankheiten. 700 Patienten wurden insgesamt behandelt von denen 435 eine gute Wirkung, 112 Patienten eine Besserung - und 153 Patienten keine Wirkung zeigten. Erfolge unter der Gabe von *Okoubaka* wurden für Lebensmittelvergiftungen, toxische Allergien, und Exantheme, die durch Arzneimittel oder Lebensmittel hervorgerufen waren, berichtet, weiterhin zeige das Mittel eine gute Wirkung bei Leber-, Galle- und Pankreaserkrankungen sowie bei Heuschnupfen, Hypertonie, Magenverstimmung und schlechtem Allgemeinbefinden (51).

Veronica Carstens publizierte in den Jahren von 1999 - 2007 verschiedene Erfahrungsberichte zu *Okoubaka* in der Mitgliederzeitschrift des Fördervereins Natur und Medizin (47;47).

Auch aus der Tiermedizin gibt es Berichte. Die Tierärztin I. Elsholz berichtete 1992 den Fall eines Kanarienvogels der nach Behandlung mit Antimilbenöl und Antimilbenspray schwer erkrankt war. Unter dem Verdacht auf Kontaktinsektizidvergiftung, verschrieb die Tierärztin *Okoubaka*, was zur vollständigen Genesung führte. Im gleichen Artikel schilderte die Autorin den Fall eines Kollegen, der drei an Botulismus (Typ C) erkrankte Enten erfolgreich mit *Okoubaka* behandeln konnte (52).

Ein weiterer Erfahrungsbericht aus dem Jahr 1996 stammt aus der Chirurgischen Tierklinik der FU Berlin von S. Jedwillat, W. Heinze, die einen 490 kg schweren Hannoveraner Wallach mit *Okoubaka* behandelten, der an einer medikamentös nicht zu beeinflussenden Diarrhoe, infolge einer Enterotoxämie, erkrankt war. Nach *Okoubaka*-Gabe (D3 Tablette/6 kgKM) sistierte der Durchfall und das Tier gesundete. Mit gleichem Erfolg konnte eine an perakuter Enterotoxämie erkrankte Stute behandelt werden, die zuvor als therapieresistenter Fall nach internistischer Behandlung

aufgegeben worden war. Ein dritter Fall handelt von einem zwei-jährigen Warmbluthengst, ebenfalls mit schwerer postoperativen Enterotoxämie, dessen Gesundheitszustand sich nach zwei Tagen Analgetika- Antiphlogistika- und Antibiotika-Gabe plötzlich verschlechterte. Unter *Okoubaka* besserte sich der Zustand zunächst, doch das versehentliche Weglassen des Mittels führte prompt zu einer erneuten Verschlechterung und die Wiederaufnahme der Mittel-Gabe in den Folgetagen zur Wiederherstellung des Gesundheit.

Aufbauend auf diese Erfahrung wurden 50 Pferde mit beginnenden postoperativen Magen-Darm-Affektionen erfolgreich mit einer 1-3mal täglichen Gabe *Okoubaka* D3 behandelt. Bei allen Pferden normalisierte sich der Gesundheitszustand nach einem Behandlungszeitraum von 3 bis 5 Tagen. Die Autoren stellten auch fest, dass in den Stadien 1 und 2 einer Enterotoxämie *Okoubaka* schnell zum Erfolg führte, im Stadium 3 nur noch bedingt und im Stadium 4 den Krankheitsverlauf nicht mehr beeinflusste (53).

2003 veröffentlichte Kähler drei Fälle von erkrankten Milchkühen. In zwei Fällen handelten es sich um eine schwere Mastitis, die in Zusammenhang mit Verdauungsstörungen aufgetreten war, hervorgerufen durch endotoxinbelastetes Futter, im dritten Fall ging es um Verdauungsstörungen und Agalaktie. Die Behandlung mit *Okoubaka* D3 war jeweils erfolgreich, in einem Fall erfolgte parallel eine Antibiotika-Gabe. Interessanterweise schreibt die Autorin, dass sie mit *Okoubaka* in der 6. Potenz keine erkennbaren Heilerfolge erzielte (54).

Kritisch anzumerken ist, dass in keiner der veröffentlichten Studien, in der Human- oder Tiermedizin, moderne Studiendesigns (Randomisierung, Kontrollgruppe) zur Anwendung kamen, so dass die Aussagekraft der Studien, entsprechend den Standards der evidenzbasierten Medizin, einer sehr niedrigen Evidenzstufe zuzuordnen ist.

4.6 Materia Medica und Homöopathische Arzneimittelprüfungen zu *Okoubaka*

In der 9. überarbeiteten Auflage der Arzneimittellehre von William Boerickes *Materia Medica* ist das Arzneimittelbild von *Okoubaka aubrevillei* aufgenommen. Dabei ist zu beachten, dass die Informationen aus der klinischen Anwendung in den 1970er und 1980er Jahren stammt (s.o.). Ebenfalls wurde das Mittel in „Kleine Arzneimittel“, von Frederik Schroyens (Hrsg.) 1995 übernommen (55;56).

Eine Arzneimittelprüfung wurde in den 1990er Jahren von Dr. David Riley durchgeführt und 2012 in der „Materia Medica of New and Old Homeopathic Medicines“ veröffentlicht (s. Tabelle 7) (57).

5 Fragestellung und Zielsetzung

Wissenschaftlich ist das Prinzip der HAMP nur wenig untersucht worden und bislang wurden nur wenige HAMP unter streng kontrollierten Bedingungen durchgeführt. Erst in den letzten Jahren gab es ernsthafte Bemühungen, dieses über 200 Jahre alte, primär qualitative Studiendesign, an die gesetzlichen Anforderungen (Arzneimittelgesetz) anzupassen und die GCP-Richtlinien zu berücksichtigen.

Dabei sind neue Studiendesigns zur HAMP entstanden und getestet worden (9;9;12;37;39).

Jedoch gibt es bisher keine HAMP, die eine qualitative Forschungsmethodik mit einer quantitativen im Sinne von Mixed Methods kombiniert hat.

Vorrangiges Ziel dieser experimentellen Mixed-Methods-Studie war es zu untersuchen, ob die Einnahme von homöopathischen Hochpotenzen arzneispezifische Symptome und Befindlichkeitsveränderungen am gesunden Probanden hervorruft, die sich qualitativ und quantitativ von den Symptomen unter Einnahme eines Placebos unterscheiden. Die gewonnenen Erkenntnisse sollen zum Verständnis der spezifischen und unspezifischen Effekte dienen, die unter der Einnahme einer homöopathischen Arznei auftreten. Die Erkenntnisse dienen auch der Erstellung eines Wirkprofils der zu prüfenden Arznei.

Als primärer Endpunkt der Studie wurde die Differenz der Anzahl „charakteristischer Symptome“ in der Interventions- und Nachbeobachtungsphase festgelegt, die unter der homöopathische Arznei *Okoubaka* C12 und unter Placebo auftraten.

Die Homöopathie unterscheidet zwischen „charakteristischen Symptomen“ und „allgemeinen Symptomen“. Charakteristische Symptome zeichnen sich dadurch aus, dass sie näher gekennzeichnet, höchst individuell und sonderbar sind, und einen Fall charakterisieren (Organon §153) (24). Die genaue Definition eines charakteristischen Symptoms wird im Kapitel Methodik beschrieben (s. Kapitel 6.6.2).

Als sekundäre Endpunkte wurden festgelegt: die Differenz der Anzahl aller Prüfsymptome in beiden Gruppen, unabhängig davon, ob es sich um charakteristische Symptome handelte oder nicht.

Zudem wurden die qualitativen Unterschiede in den Symptomenprofilen charakteristischer Symptome von *Okoubaka* und Placebo herausgearbeitet und verglichen und es wurde die Interrater-Reliabilität in der qualitativen Auswertung charakteristischer Prüfsymptome ermittelt.

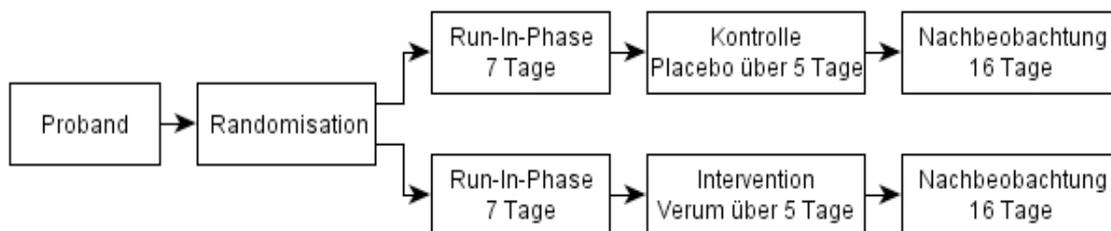
6 Methodik

6.1 Studiendesign

Die vorliegende HAMP wurde als randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte multizentrische klinische Prüfung der Phase I konzipiert. Ziel war, die systematische Beobachtung und Erfassung von Symptomen, hervorgerufen durch die definierte Gabe eines homöopathischen Arzneimittels. Verblindet waren die Probanden und Prüfarzte in Bezug auf die Allokation zu der Prüfarznei und Placebo und bezüglich der Identität der Prüfarznei.

Die Gesamtbeobachtungsdauer pro Proband betrug 4 Wochen (s. Abbildung 1).

Abbildung 1: Design und Ablauf der homöopathischen Arzneimittelprüfung



Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki (WMA Medical Ethics Committee, 2001) und der ICH-GCP-Guideline (WMA Medical Ethics Committee, 1997) durchgeführt. Die Bundes- und Landesdatenschutzgesetze wurden berücksichtigt. Die Genehmigung der klinischen Prüfung Phase I wurde durch das BfArM am 13.08.2009 (Vorlage-Nummer: 4035421, Prüfplancode: HAMSV09) erteilt und das Votum der Ethikkommission des Landes Berlin (LaGeSo) am 29.07.2009 (Geschäftszeichen: ZS EK 15 287/09) eingeholt. Da es sich um eine multizentrische

Studie handelte, wurden zudem die Voten für die jeweiligen Prüfzentren bei den zuständigen Ethikkommissionen der Länder eingeholt (Ethikkommissionen der Ärztekammern: Rostock, Nordrhein, Westfalen Lippe, Schleswig-Holstein, Niedersachsen, Rheinland-Pfalz, Baden-Württemberg, Hessen und der Bayerischen Landesärztekammer).

6.2 Auswahl und Rekrutierung der Probanden

Als freiwillige Probanden wurden gesunde Ärzte und Medizinstudenten beiderlei Geschlechts eingeschlossen. Der Proband musste gesund sein in dem Sinn, dass er zum Einschluss in die klinische Prüfung keine behandlungsbedürftigen akuten oder chronischen Krankheitssymptome aufwies und der Prüfarzt, nach Erhebung der Krankengeschichte und der körperlichen Untersuchung, keine Indikation für eine medizinische Therapie sah. Es sollten keine Pläne für wesentliche Änderungen der Lebensgewohnheiten während der Intervention bestehen (wie Umzug, Heirat, Trennung vom Partner etc).

Für die Aufnahme in die Studie mussten die Probanden folgende Einschlusskriterien erfüllen:

- Alter \geq 18 Jahre
- Keine aktuell medizinisch behandlungsbedürftigen Erkrankungen beim Einschluss in die klinische Prüfung
- Arzt/Ärztin oder Medizinstudent/Medizinstudentin
- Unterschriebene Einwilligungserklärung (Informed Consent)

Lag eines der folgenden Ausschlusskriterien vor, konnten die Probanden nicht an der Studie teilnehmen:

- Behandlungsbedürftige Krankheit(en)
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Homöopathische Arzneitherapie innerhalb der letzten 6 Wochen
- Teilnahme an anderen Studien (gleichzeitig oder innerhalb von 6 Monaten vor Beginn der klinischen Prüfung)
- Persönliche oder berufliche Abhängigkeit der Probanden von den Prüfarzten/vom Sponsor

- Personen, die aufgrund behördlicher oder gerichtlicher Anordnung in einer Anstalt untergebracht wurden

Die Probandenrekrutierung erfolgte durch die Prüfarzte. War ein Proband an einer Teilnahme an der klinischen Prüfung interessiert, wurde er vom Prüfarzt ausführlich mündlich über Art, Ziel, Bedeutung, Umfang der klinischen Prüfung, einschließlich möglicher Risiken, sowie der Freiwilligkeit der Teilnahme und aller Rechte und Pflichten informiert. Zusätzlich erhielt er eine schriftliche Probandeninformation mit allen Informationen zur klinischen Prüfung sowie eine Schulung für die Dokumentation des Symptomentagebuches. Für Erörterung von Fragen mit dem Prüfarzt und für die Entscheidungsfindung wurde ihm ausreichend Zeit zur Verfügung gestellt.

Bei Entscheidung für eine Teilnahme an der klinischen Prüfung, und spätestens vor der Einschlussuntersuchung, unterschrieb der Proband persönlich die Einwilligungserklärung.

6.3 Auswahl und Qualifikation der Prüfarzte

Die Prüfarzte (Supervisoren) wurden durch Ausbildung, Schulung und Erfahrung qualifiziert, die Verantwortung für eine ordnungsgemäße Durchführung der HAMP zu übernehmen. Zur Qualifikation zählte die ärztliche Approbation, eine homöopathisch-therapeutische Tätigkeit seit mindestens 3 Jahren, sie mussten eine Schulung als Prüfarzt absolviert haben und die einschlägigen Regelwerke ICH-GCP-Guidelines, AMG, GCP-Verordnung kennen.

Die Rekrutierung der Prüfarzte erfolgte vorab mündlich, per Email, Post oder telefonisch.

6.4 Prüfpräparat

6.4.1 Auswahl und Informationen zum Prüfpräparat

Die Auswahl des zu prüfenden homöopathischen Arzneimittels wurde von einem externen Experten, Herrn Dr. Henning Albrecht, Geschäftsführer der Karl und Veronica Carstens-Stiftung, getroffen.

Die Deutsche Homöopathie-Union (DHU) stellte die Studienmedikation *Okoubaka aubrevillei* C12, als Globuli bzw. unarzneiliche Globuli aus nicht potenziertes Saccharose, optisch und geschmacklich identisch mit der Prüfarznei, bereit und

kennzeichnete sie abweichend von dem im Handel befindlichen Fertigarzneimitteln, gemäß den Erfordernissen der klinischen Prüfung. Durch die DHU erfolgte die Versendung als Bulkware an die Prüfapotheke der Charité. Dort wurde die Prüfarnzei bzw. Placebo in Glasfläschchen (Originalflaschen mit Dosiervorrichtung der Firma DHU) eingewogen und anhand der Vorgaben der Randomisierungsliste verblindet und als klinische Prüfpräparate gekennzeichnet und an die Prüfzentren versendet.

Der Proband erhielt das Prüfpräparat durch den Prüfarzt zu Beginn der klinischen Prüfung und er musste während der Intervention die Anzahl entnommener Globuli dokumentieren. Nach Studienabschluss erfolgte die Rücksendung der restlichen Studienarznei und der Entnahmedokumentation durch den Probanden selbst.

6.4.2 Dosierschema

Als Einnahmeschema wurde festgelegt, dass die Probanden nach Ablauf der Run-In-Phase 5x5 Globuli (Verum/Placebo) pro Tag, maximal 5 Tage lang einnehmen sollten. Bei Entstehen deutlicher Symptome wurde nach Prüfarztentscheid die Einnahme vorher beendet. Aus homöopathischer Sicht gilt dies als notwendig, um eine Verschlimmerungen von Symptomen zu vermeiden.

Eine Begleitmedikation zu Beginn der klinischen Prüfung war nicht erlaubt (siehe Ausschlusskriterien).

Traten während der HAMP behandlungsbedürftige Erkrankungen auf, wurde die Einnahme der Prüfarnzei ebenfalls beendet und der Prüfarzt entschied gemeinsam mit der Leiterin der klinischen Prüfung über eine Fortführung der Dokumentation oder Abbruch der klinischen Prüfung für diesen Probanden.

Die Probanden hatten das Recht die klinische Prüfung jederzeit ohne Angabe von Gründen abubrechen. Ebenso hatte die Leiterin der klinischen Prüfung das Recht, Probanden aus Sicherheitsgründen, oder aus Gründen einer validen Dokumentation (Datenerhebung) von der weiteren Teilnahme an der klinischen Prüfung auszuschließen.

6.4.3 Sicherheit

In Bezug auf die Sicherheit wurden keine schweren oder mittelschweren unerwünschte Nebenwirkungen und Wechselwirkungen erwartet, da bei Einsatz von

Hochpotenzen, Symptome die auf einer toxikologischen Wirkung beruhen, hochgradig unwahrscheinlich sind. Die homöopathische Potenzstufe C12 entspricht einer Verdünnung von $1/100^{12}$, was jenseits der Loschmidtschen Zahl liegt. Dies bedeutet, dass mit hoher Wahrscheinlichkeit kein einziges Molekül des ursprünglichen Arzneistoffes in der Arznei mehr vorhanden ist und somit keine toxikologische Konzentration vorliegt. Aus chemisch-toxikologischer Perspektive enthielten sowohl die Prüfearznei als auch Placebo je 8 mg Saccharose je Globuli.

Es liegen Berichte von über 300 homöopathischen HAMP mit Hochpotenzen vor und irreversible und/oder klinisch relevante unerwünschte Arzneiwirkungen wurden bislang nicht dokumentiert. Der Deutsche Zentralverein Homöopathischer Ärzte ist der Auffassung, dass homöopathische Potenzen jenseits der Loschmidtschen Zahl (ab D24 bzw. C12) sicher keine direkten toxikologischen Effekte haben (17). Das BfArM verzichtet für homöopathische Arzneimittel ab der Potenzstufe C12 auf präklinische Tests (15).

Eine ggf. notwendige Entblindung aus Sicherheitsgründen war zu jedem Zeitpunkt der klinischen Prüfung sichergestellt. Für jeden Probanden lag ein versiegelter Notfallumschlag beim Prüfarzt, so dass im Falle eines SUE eine Entschlüsselung sofort möglich war.

Eine gesonderte UE Dokumentation wurde nicht durchgeführt, da im Rahmen der HAMP grundsätzlich alle Symptome und Ereignisse von den Probanden im digitalen Symptomentagebuch dokumentiert wurden, was die üblichen UE einschließt und es sich dabei um den Outcome der Studie handelte. Eine Abgrenzung von UE zu homöopathischen Prüfsymptomen ist zum derzeitigen Kenntnisstand nicht sicher durchführbar.

6.5 Ablauf der klinischen Prüfung

6.5.1 Erhebung der Anamnese und Einschlussuntersuchung

Vor der HAMP wurde der Proband durch seinen Prüfarzt körperlich untersucht und es erfolgte eine ausführliche homöopathische Erstanamnese, welche sich auf die gesamte frühere und aktuelle Krankengeschichte des Probanden bezog, einschließlich Impfungen, Allergien, Familienanamnese, psychisches Befinden, sowie aktuelle Beschwerden und Symptome (Befragung im Kopf-zu-Fuss-Schema). Diese

Basisdokumentation diene später der Auswertung und der Einordnung der Prüfsymptome. Nach der Einschlussuntersuchung füllte der Proband einen Fragebogen zur Erwartungshaltung aus mit folgenden 2 Fragen:

Wie würden Sie Ihre Sensibilität, auf homöopathische Arzneimittel zu reagieren, im Allgemeinen einschätzen?

Ich bin:

- sehr reaktionsfähig
- reaktionsfähig
- wenig reaktionsfähig
- nicht reaktionsfähig

Was erwarten Sie, wie Sie persönlich auf die Einnahme der Arznei in der bevorstehenden Arzneimittelprüfung reagieren werden?

Ich erwarte:

- sehr viele Prüfsymptome
- viele Prüfsymptome
- wenig Prüfsymptome
- keine Prüfsymptome

Der Prüfarzt füllte ebenfalls einen Bogen zur Erwartungshaltung aus indem er die Reaktionsfähigkeit des Probanden einschätzen sollte.

Folgende zwei Fragen wurden dem Prüfarzt vorgelegt:

Wie würden Sie die Sensibilität dieses Probanden im Allgemeinen einschätzen?

Was erwarten Sie wie dieser Proband auf die Einnahme der Arznei in der bevorstehenden Arzneimittelprüfung reagieren wird?

Die Antwortmöglichkeiten entsprachen denen des Probandenfragebogens.

Abschließend, nachdem der Proband die Einwilligungserklärung unterschrieben hatte, erfolgte die Randomisierung (s. Statistik).

6.5.2 Klinische Prüfung

Nach Randomisation begann die Phase der klinischen Prüfung. Diese dauerte 4 Wochen und gliederte sich wie folgt auf (s. Abbildung 1, Kapitel 6.1):

Zunächst erfolgte eine einwöchige Run-In-Phase, die ohne Prüfarznei- bzw. Placeboeinnahme durchgeführt wurde. In dieser Zeit wurden Symptome in derselben Weise wie in der eigentlichen Interventionsphase dokumentiert. Die Run-In-Phase wurde der Prüfung vorgeschoben, um die Aufmerksamkeit der Probanden zu schulen. Im Anschluss begann die fünftägige Interventionsphase. Die Arznei bzw. das Placebo wurden vom Probanden entsprechend dem Dosierungsplan eingenommen.

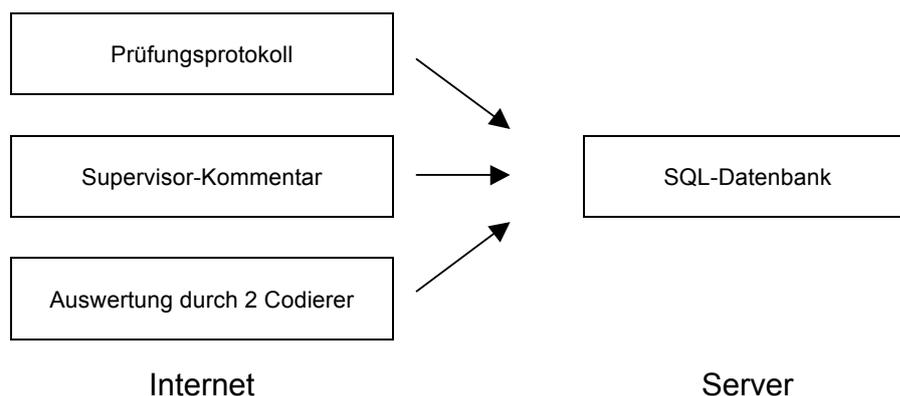
In der Nachbeobachtungsphase wurden die Symptome von den Probanden weitere 16 Tage beobachtet und systematisch dokumentiert. Zum Abschluss erfolgte zwischen Proband und Prüfarzt ein ausführliches Abschlussgespräch, indem die Symptome nochmals rückwirkend besprochen und beurteilt wurden.

Während des gesamten Zeitraums von 4 Wochen war der Proband angehalten, täglich ein digitales Symptomentagebuch zu führen.

6.5.3 Symptomentagebuch

Zentrales Erfassungsdokument der HAMP war das digitale Symptomentagebuch, welches jeder Proband über den gesamten Studienzeitraum führte. Das digitale Symptomentagebuch wurde online geführt (SQL-Datenbank) und Proband und Prüfarzt hatten gleichermaßen Zugang dazu übers Internet (s. Abbildung 2).

Abbildung 2: Programm und Datenbank



Das Symptomentagebuch war als semistrukturierter Anamnesebogen aufgebaut nach Kopf-zu-Fuß-Schema (s. Abbildung 3). In diesen Dokumentationsbogen sollte der Proband täglich seine Symptome so genau wie möglich im Freitext beschreiben.

Abbildung 3: Symptomtagebuch: Berichtsbogen Proband

Homöopathische Arzneimittelprüfung

Mein Profil Berichtsbogen e-Mail an den Supervisor Passwort und EMailadresse Logout

Heute ist der 04.02.2006 und damit Dein 1. von 10 Prüfungstagen.
Medikament eingenommen: ja nein Uhrzeit:

Tagesberichtsbogen für den 04.02.2006 (1. Tag):

Bitte die Symptome vollständig und so genau wie möglich in Bezug auf Lokalisation, Pathologie, Empfindungen, Modalitäten und Begleitbeschwerden schildern. Bitte alle Symptome schildern, auch alte und bereits bekannte Symptome!

Neues (erprüftes)
Bestehendes Syn
Altes (wiederauf
Verändertes best
Verändertes Altes
Geheiltes (oder g
für Dich ungewöh

Bericht Prüfer

Freier Bericht

[zum Seitenanfang](#)

Gemüt

Der Prüfarzt, der verblindet gegenüber der zu prüfenden Substanz und der Gruppenzugehörigkeit des Probanden war, hatte die Aufgabe regelmäßig (alle 3 Tage) telefonisch Kontakt zu dem Probanden zu halten, das sorgfältige Führen des Tagebuchs zu kontrollieren, um eine verwertbare Dokumentation zu gewährleisten und Symptome zu verifizieren. Hierbei wurde - ähnlich wie beim homöopathischen Anamnesegespräch – die Anamnesetechnik des Spontanberichts und des gelenkten Berichts angewendet. Die Probanden wurden von ihren Prüfarmäzten geschult, besonders auf vollständige Symptombeschreibungen zu achten.

Zu einer vollständigen Symptombeschreibung gehören:

- **Lokalisationen:** Der Ort und der anatomische Charakter des Symptoms sind so genau wie möglich zu beschreiben.
- **Empfindungen:** Wie fühlt sich das Symptom an, z.B. Brennen, Drücken, Hitzegefühl oder ähnliches?
- **Modalitäten:** Unter welchen Bedingungen tritt eine Verbesserung oder Verschlechterung der Symptomatik auf?
- **Begleitbeschwerden:** Beschwerden anderer Art, die das Symptom begleiten.
- **Geistes- und Gemütssymptome und Träume:** Auffallende Geistes- und Gemütssymptome, die psychische Verfassung und die Träume des Probanden sollen beschrieben werden.
- **Zeiten:** Die Uhrzeiten der Einnahme der Prüfarznei. Außerdem der Zeitpunkt des Auftretens, des Verschwindens und der Veränderung der Symptome.

- *Intensität*: Die Symptome sollten auch in ihrer Intensität und in ihrem Effekt auf den Probanden beschrieben werden.

Zudem sollte vom Probanden vermerkt werden, ob es sich bei dem Symptom um ein neues Symptom, ein altes Symptom, ein verändertes oder geheiltes Symptom handelt.

6.6 Zielparameter

Der primäre Zielparameter war die Anzahl „charakteristischer Symptome“ (Definition s. Kapitel 5.6.2) in der Interventions- und Nachbeobachtungsphase.

Sekundäre Zielparameter waren die Differenz der Anzahl homöopathischer Prüfsymptome (Definition s. Kapitel 5.6.1) in beiden Gruppen, unabhängig davon, ob es sich um ein charakteristisches Symptom handelte oder nicht.

Weiterhin wurden die qualitativen Unterschiede in den Symptomenprofilen charakteristischer Symptome von *Okoubaka* und Placebo herausgearbeitet und verglichen.

Zudem wurde die Interrater-Reliabilität im Rahmen der qualitativen Auswertung charakteristischer Prüfsymptome ermittelt.

6.6.1 Homöopathisches Prüfsymptom

Unter homöopathischen Prüfsymptomen versteht man reversible Befindlichkeitsstörungen, welche mit großer Wahrscheinlichkeit durch die homöopathische Arznei hervorgerufen werden, außerhalb des normalen Reaktionsmusters des Probanden liegen, und sich während der Beobachtungsphase präsentieren.

Homöopathische Prüfsymptome sind in der Regel vorübergehende Symptome die einige Stunden bis zu Tagen anhalten können. In dieser Zeit können sie das Wohlbefinden des Probanden beeinträchtigen.

Um als Prüfsymptom anerkannt zu werden sollte ein Symptom folgende Kriterien erfüllen:

- Das Symptom ist neu und dem Probanden unbekannt d.h. es tritt weder in der Anamnese des vergangenen Jahres noch in der Run-In Phase auf.

- Der Proband oder der Prüfarzt schätzen das Symptom als ungewöhnlich oder neu ein.
- Starke Verschlimmerung oder starke Modifikation von bekannten Symptomen.
- Der Prüfer klassifiziert das Symptom im Abschlussbericht als Prüfsymptom.
- Geheilte Symptome, das bedeutet, ein Symptom verschwindet nach der Einnahme der Studienarznei.

Die Entscheidung darüber, welches Symptom als Prüfsymptom einzuordnen ist, erfordert eine genaue Analyse der dokumentierten Symptome.

6.6.2 Charakteristisches Symptom

„Charakteristische Symptome“ haben in der Homöopathie einen besonderen Stellenwert und zielen auf die individuelle Besonderheit und Ausprägung ab. Im Organon §153 führt Hahnemann aus, welche Symptome bei der Arzneimittelwahl besonders wichtig sind und erklärt, wie der Prozess der Individualisation und der Unterscheidung durchzuführen ist: *„...die auffallenden, sonderlichen, ungewöhnlichen und eigenheitlichen (charakteristischen) Zeichen und Symptome (...), besonders und fast einzig fest in's Auge zu fassen“* (24).

Symptome sind also dann besonders wertvoll, wenn sie auffallend und außergewöhnlich sind. Allgemeine Symptome wie z.B. Appetitverlust, Kopfweh, Mattigkeit, unruhiger Schlaf, Unbehaglichkeit u.s.w. verdienen weniger Beachtung, da sie bei fast jeder Krankheit vorkommen und eher unspezifisch sind. Erst die nähere Eingrenzung, die genauere Charakterisierung macht ein Symptom zu einem „charakteristischen Symptom“. Unbehaglichkeit findet sich bei fast jeder Krankheit. Unbehaglichkeit aber zwischen 17.00 und 19.00 Uhr ist auffällig und lässt sich nicht bei jeder Krankheit finden. Ein Symptom ist also dann auffällig und sonderlich, wenn es irgendwie näher gekennzeichnet ist. Es muss nicht an sich auffällig sein, es reicht, wenn es sich durch weitere Angaben von Zeit und Umständen von den anderen absondert (58).

Der berühmte amerikanische Homöopath James Tyler Kent schrieb, dass erst durch das „charakteristische Symptom“ der Homöopath in der Lage ist *„die ganze Symptomatologie danach zu klassifizieren um zu erkennen was darin an wertvollen Symptomen versteckt liegt...“*(20).

Charakteristische Symptome prägen einen Fall also individuell und können als Leitsymptome bei der Verschreibung einer homöopathischen Arznei verstanden werden. In dieser Studie wurden sie folgendermaßen definiert:

- Sie betreffen den gesamten Zustand des Organismus eines oder mehrerer Probanden.
- Sie betreffen verschiedene Organe und Organsysteme eines oder mehrerer Probanden.
- Sie begleiten eine Vielfalt anderer Symptome
- Sie treten im Kontext der Studie bei einem oder mehreren Probanden als seltenes, eigentümliches oder besonderes Symptom auf.
- Geheilte oder deutlich gelinderte Symptome werden ebenfalls als charakteristisches Symptom betrachtet.

6.7 Statische Planung und Datenanalyse

6.7.1 Randomisierung

Jedem der geplanten 15 Prüfarzte (Zentren) wurde eine zufällige, nach außen hin nicht-zuordbare Nummer zwischen 1 und 15 zugeteilt. Diese Zuteilung erfolgte randomisiert auf der Basis einer einfachen Permutation der Zahlen 1 bis 15, erzeugt mit dem Zufallszahlengenerator ranuni der statistischen Software SAS (SAS Inc., Cary NC, USA).

Ebenfalls basierend auf dem Zufallszahlengenerator ranuni der Software SAS (R) wurden die Probanden mittels einer stratifizierten Blockrandomisation zufällig den Prüftherapien zugeteilt. Als Stratifizierungskriterien galten die betreuenden Prüfarzte (Zentren), das Zuteilungsverhältnis Verum : Placebo betrug 1 : 1, die Blocklänge 2 (da insgesamt 30 Probanden von 15 Prüfarzten betreut werden sollten). Um mögliche Probandenausfälle zu kompensieren, wurden für jeden Prüfarzt drei Probanden randomisiert, was bedeutet, dass es zu leichten Imbalancen bezüglich der Probandenzahlen je Gruppe kommen konnte.

Die Prüfarzte erhielten mit ihren Unterlagen für die Probanden die Randomisierungsnummern, die dem kombinierten Code aus Zentrums- und Probandennummer entsprachen. Weder dem Prüfarzt, noch dem Probanden, noch der Studienzentrale wurde die Gruppe (auch nicht in verblindeter Form z.B. Gruppe 1 oder Gruppe 2) mitgeteilt.

Die Randomisierung erfolgte, nachdem die Probanden aufgeklärt worden waren und sie die Einwilligungserklärung unterschrieben hatten. Jeder Prüfarzt erhielt mit den Unterlagen für die Probanden drei Randomisierungs-codes in aufsteigender Nummerierung. Die Zuteilung zur Behandlungsgruppe erfolgte, indem er die Randomisierungs-codes in chronologischer Reihenfolge verwendete. Die Randomisierungsnummer war gleichzeitig der Probandencode für die Pseudonymisierung des Probanden und die Nummer des Prüfpräparates. Zog ein Proband seine Einwilligung zurück oder brach die klinische Prüfung ab, so wurde dem nächsten Probanden die nächstfolgende Nummer zugeteilt, nicht die Nummer des ausgefallenen Probanden.

6.7.2 Fallzahlplanung

Eine Fallzahl von 24 Personen (12 pro Gruppe) liefert eine Power von mindestens 80%, um einen Unterschied von 5 bei der Anzahl der charakteristischen Symptome zwischen der Interventionsgruppe (20 Symptome) und der Kontrollgruppe (15 Symptome) zu erkennen, bei einer angenommenen gemeinsamen Standardabweichung von 4 unter Verwendung eines zweiseitigen t-Tests mit Signifikanzniveau $\alpha=0,05$.

Die Fallzahlschätzung basiert auf homöopathischer Expertenmeinung, dass es zwischen der Prüfarznei und Placebo einen Unterschied von 25% in der Häufigkeit charakteristischer Symptome geben soll.

6.7.3 Datenanalyse

Die Auswertung der Daten erfolgte qualitativ und quantitativ (s. Abbildung 4).

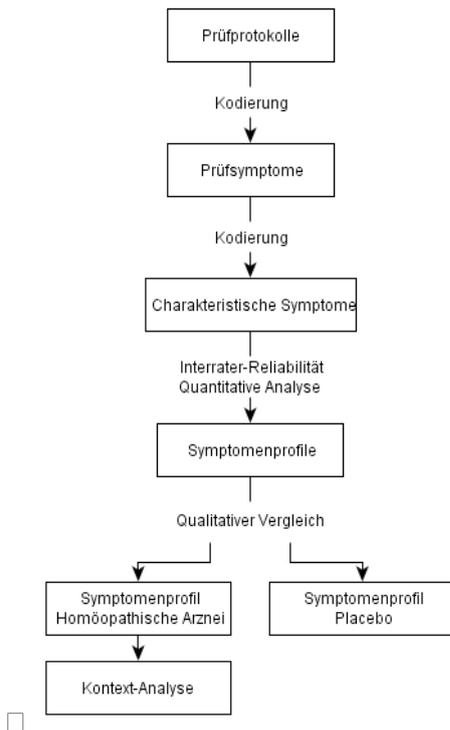
Die qualitative Auswertung der Symptomentagebücher wurde von zwei voneinander unabhängigen homöopathischen Ärzten (Rater) durchgeführt und diente zunächst der Identifikation von Prüfsymptomen und charakteristischen Symptomen. Um den Grad der Übereinstimmung der Ergebnisse zu überprüfen, wurde im Anschluss die Interrater-Reliabilität ermittelt.

Als nächstes wurde im Rahmen der quantitativen Analyse die Differenz der Anzahl charakteristischer Symptome bestimmt, welche unter der homöopathische Arznei

Okoubaka C12 und unter Placebo auftraten. Weiterhin wurde die Differenz der Anzahl aller Prüfsymptome in beiden Gruppen bestimmt.

Abschließend wurden Symptomenprofile für die Prüfearznei und Placebo erstellt und qualitativ verglichen.

Abbildung 4: Ablauf der Datenanalyse der homöopathischen Arzneimittelprüfung



6.7.4 Hypothesen

Nullhypothese: Die Nullhypothese war, dass sich Prüfearznei- und Placebo-Gruppe nicht in der Anzahl der charakteristischen Prüfsymptome unterscheiden.

Alternativhypothese: Die Alternativhypothese war, dass sich Prüfearznei- und Placebo-Gruppe in der Anzahl der charakteristischen Prüfsymptome unterscheiden.

6.7.5 Primärer Zielparameter

Primärer Zielparameter war die Differenz der Anzahl charakteristischer Symptome in der Interventions- und Nachbeobachtungsphase, die unter der homöopathische Arznei *Okoubaka* C12 und unter Placebo auftraten.

An den primären Zielparameter wurde ein univariates Kovarianzanalysemodell (ANCOVA) angelegt, in dem die Gruppe (binärer Faktor), die Erwartungshaltung der Probanden bezüglich der Prüfsymptome (ordinaler Faktor auf 4 Stufen) und die Anzahl der dokumentierten Symptome in der Run-In-Phase (linearer Faktor) als Einflussvariablen modelliert wurden. Berichtet wurden die gemäß diesem Modell adjustierten Gruppenunterschiede, das zugehörige 95%-Konfidenzintervall und der p-Wert des zugehörigen F-Tests. Fehlende Werte wurden durch multiple Imputationen ersetzt (59).

In einer Sensitivitätsanalyse wurden die Erwartungshaltungen der Probanden und Ärzte jeweils als ordinale Faktoren auf 4 Stufen als zusätzliche Faktoren in das Modell aufgenommen

6.7.6 Sekundäre Zielparameter

Sekundäre Zielparameter waren die Differenz der Anzahl der Prüfsymptome insgesamt in der Prüfarznei- und Placebo-Gruppe. Die Auswertung erfolgte über ein analoges Modell wie zum primären Zielparameter.

Ein weiterer Zielparameter war die qualitative Auswertung, die der Identifikation von Prüfsymptomen und charakteristischen Symptomen diene, sowie der qualitative Vergleich der Symptomenprofile für die Prüfarznei und Placebo (s. Abbildung 5).

Die qualitative Auswertung des Datenmaterials erfolgte anhand einer qualitativen Inhaltsanalyse (60). Es handelt dabei sich um eine Methode zur systematischen Textanalyse und ermöglicht die empirische und methodisch kontrollierte qualitative Auswertung größerer Textcorpora. Dabei wird der Text in seinen kommunikativen Zusammenhang eingebettet und nach inhaltsanalytischen Regeln ausgewertet (61;62).

Die qualitative Inhaltsanalyse beinhaltet folgende Bausteine:

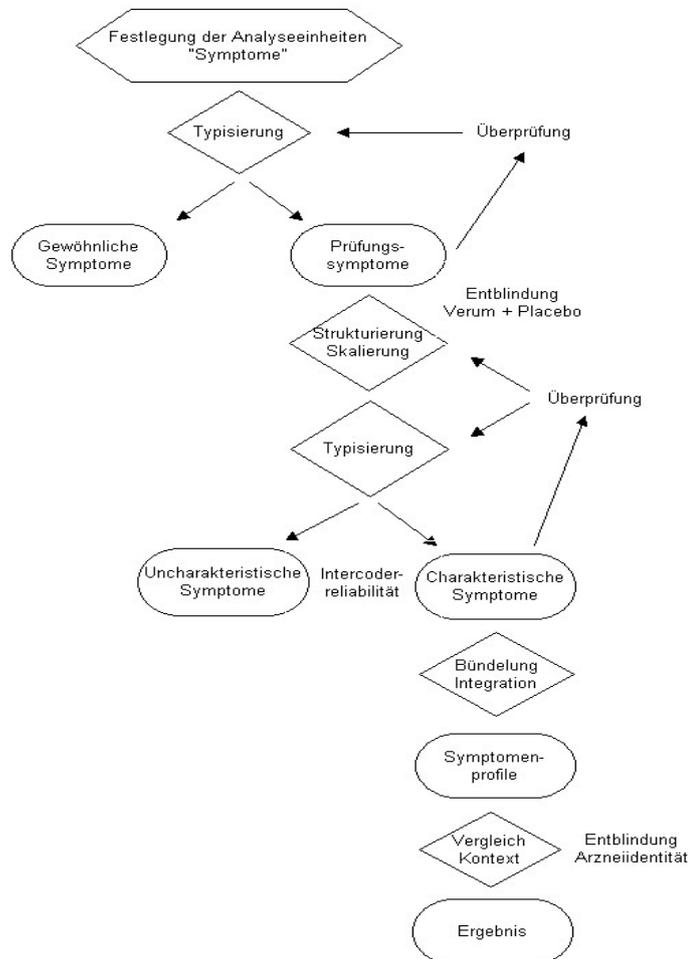
- Das Textmaterial wird in seinen kommunikativen Zusammenhang eingeordnet.
- Das Textmaterial wird regelgeleitet entsprechend eines Ablaufmodells in Analyseeinheiten zerlegt und schrittweise bearbeitet.
- Analyseaspekte werden in definierte Kategorien gefasst, die schrittweise in Form einer Rückkopplung überarbeitet werden.
- Das Verfahren wird so nachvollziehbar und die Ergebnisse hierdurch mit anderen Ergebnissen der klinischen Prüfung vergleichbar.

- Die Ergebnisse sollen reliabel sein.

Diese Methode ist geeignet, die in der Homöopathie gebräuchliche Klassifizierung für Symptome in Form von Kodierregeln und eines Kodierleitfadens darzustellen. Insbesondere die deduktive Kategorieanwendung eignete sich für die HAMP, da sie eine Mischung aus festgelegten Kodierregeln und flexiblen Modifikationen während des Auswertungsprozesses zulässt.

Die Symptome der HAMP wurden verschiedenen Kodierfamilien zugeordnet.

Abbildung 5: Qualitativer Analyseprozess der homöopathischen Arzneimittelprüfung



Kodierung: Nach Sichtung der Dokumentationsbögen wurden zunächst Symptomeneinheiten festgelegt und anhand der Kodierfamilie: „Symptomentyp“ die

Gliederung und Hierarchie der Symptome bestimmt (s. Tabelle 1). Die gesamten aufgezeichneten Symptome der HAMP wurden zunächst in die Kategorie Prüfsymptome und gewöhnliche Symptome unterteilt.

Tabelle 1: Kodierleitfaden Typisierung

Kategorien + Subkategorien	Definition	Ankerbeispiel	Kodierregel
Gewöhnliches Symptom	Jedes Symptom, das im Rahmen einer HAMP aufgezeichnet wurde	Jucken im Nasen-Rachenraum mit Niesreiz in warmer Heizungsluft.	TGS
Prüfsymptom	Prüfsymptom nach festgelegten Kriterien. Definition in Tabelle 2.	Neu aufgetretene stechende Schmerzen im rechten Kiefergelenk.	TPS
Charakteristisches Symptom	Charakteristisches Symptom nach festgelegten Kriterien. Definition in Tabelle 2.	Bei mehreren Probanden treten stechende Schmerzen im rechten Kiefergelenk auf.	TCS

Die Prüfsymptome wurden weiter unterteilt in charakteristische Symptome und nicht charakteristische Symptome (s. Tabelle 2).

Die Anwendung dieser Kodierung setzte voraus, dass der Proband und der Prüfarzt die Symptome nach neu aufgetretenen Symptomen, alten Symptomen, veränderten Symptomen oder geheilten/gelinderten Symptomen beurteilte.

Tabelle 2: Definitionen Prüfsymptome und Charakteristische Symptome

Definition Prüfsymptom	<p><i>Neues Symptom:</i> Das bedeutet, es tritt weder in der Anamnese des vergangenen Jahres noch in der Run-In-Phase auf. Proband und/oder Prüfarzt schätzen das Symptom als ungewöhnlich oder neu ein. <i>Starke Verschlimmerung oder starke Modifikation</i> von bekannten Symptomen. Der Prüfarzt klassifiziert das Symptom im Abschlussbericht als Prüfsymptom ein. <i>Geheiltes Symptom:</i> Ein Symptom verschwindet nach der Einnahme der Prüfarznei.</p>
Definition Charakteristisches Symptom nach Teut/Dahler (vgl. Teut, Dahler 2008)	<p><i>Charakteristische Symptome</i> zielen auf die individuelle Besonderheit und Ausprägung der Prüfsymptome.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sie betreffen den gesamten Zustand des Organismus eines oder mehrerer Probanden (TCS1) 2. Sie betreffen verschiedene Organe und Organsysteme eines oder mehrerer Probanden (TCS2) 3. Sie begleiten eine Vielfalt anderer Symptome (TCS3) 4. Sie treten im Kontext der klinischen Prüfung bei einem oder mehreren Probanden als seltenes, eigentümliches oder besonderes Symptom auf (TCS4) 5. Geheilte oder deutlich gelinderte Symptome werden ebenfalls als charakteristisches Symptom betrachtet (TCS5).

Interrater-Reliabilität:

Zu den sekundären Zielparametern zählte auch die Prüfung der Interrater-Reliabilität als Maß für die Übereinstimmung der Ergebnisse zwischen den zwei Ratern und damit der Güte der qualitativen Auswertung. Die Bestimmung der Interrater-Reliabilität wurde mit Cohens Kappa berechnet (Cohens Kappa > 0,7).

6.8 Datenmanagement

Das Datenmanagement wurde nach ICH-Empfehlungen zur „Good Clinical Practice“ (GCP) und den Vorgaben des Qualitätsmanagementhandbuchs des Instituts für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie durchgeführt. Für die klinische Prüfung wurden zzgl. prüfungsinterne Standard Operating Procedures (SOPs) erstellt. Die Probandenverwaltung und Dateneingabe erfolgte in einer studienspezifischen SQL - Datenbank.

Für die Datenverwaltung wurde ein Data-Managementplan erstellt, der die Angaben zur Datenbankstruktur, Data-Validation, Kodierung der Angaben und Dateneingabe enthält.

7 Ergebnisse

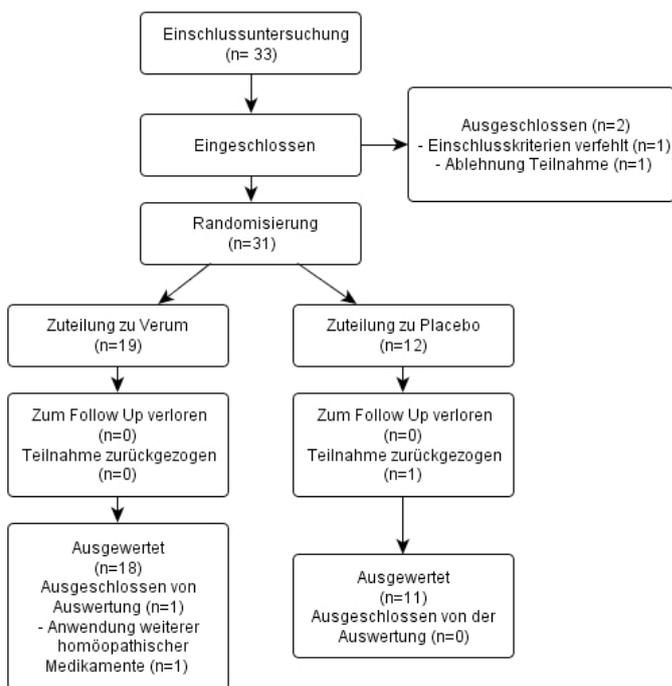
7.1 Rekrutierung

Es wurden 31 Probanden in die Studie eingeschlossen (s. Abbildung 6), die von 13 Prüffärzten rekrutiert und betreut wurden. Der Einschluss des ersten Probanden erfolgte am 23.02.2010 und der Abschluss des letzten Probanden am 26.05.2010.

Die Datensätze von 29 Probanden konnten analysiert und ausgewertet werden.

Eine Probandin zog ihre Teilnahme vor Beginn der Run-In-Phase wegen akuter Krankheit zurück, eine weitere Teilnehmerin wurde von der Auswertung ausgeschlossen, da sie in der Interventionsphase zusätzlich homöopathische Arzneimittel eingenommen hatte.

Abbildung 6: Flussdiagramm Studieneinschluss



Es wurden 11 Probanden in die Placebo-Gruppe und 18 Probanden in die Verum-randomisiert.

7.2 Soziodemographie und Basisdaten der Probanden

An der Studie nahmen 19 Frauen und 10 Männer teil. Probanden in der *Okoubaka*-Gruppe waren im Durchschnitt 7 Jahre jünger als in der Placebo-Gruppe während in der Placebo-Gruppe mehr Ärzte teilnahmen (s. Tabelle 3).

Zwei Drittel der Probanden (64% in der Placebo- und 67% in der *Okoubaka*-Gruppe) hatten schon homöopathische Arzneien bei Beschwerden eingenommen, aber weniger als 20% der Probanden hatten Vorerfahrung mit HAMP.

Hinsichtlich der Erwartungshaltung wurden die Probanden vor der Randomisierung gebeten einzuschätzen, wie sensibel sie auf homöopathische Arzneimittel reagieren würden und ob sie viele Symptome erwarteten (siehe Kapitel 5.5.1 Methodik). Alle Probanden der Placebo-Gruppe erwarteten, dass sie reaktionsfähig oder sehr reaktionsfähig auf homöopathische Arzneien reagieren werden, während dies nur bei 55% der Probanden in der *Okoubaka*-Gruppe der Fall war. Ein Drittel (36%) der Probanden in der Placebo-Gruppe erwartete sehr viele Symptome, verglichen mit nur 11% in der *Okoubaka*-Gruppe.

Tabelle 3: Basisdaten der Probanden

Merkmale	Placebo (n=11)	Okoubaka (n=18)
Demographie		
Mittleres Alter (Jahren, \pm SD)	41,1 (\pm 8,9)	33,9(\pm 8,5)
Weibliche Probanden	8 (73%)	11 (61%)
Ärzte*	10 (91%)	13 (72%)
Medizinstudenten	0 (0%)	5 (28%)
Krankheitsanamnese		
Frühere chronische Krankheit	6 (54%)	9 (50%)
Frühere homöopathische Therapie	7 (64%)	12 (67%)
Vorerfahrung		
Frühere homöopathische Arzneimittelprüfung	2 (18%)	3 (16%)
Einschätzung: Sensibilität auf homöopathische Arzneien		
Reaktionsfähig und sehr reaktionsfähig		
• Proband	11 (100%)	10 (55%)
• Prüfarzt	10 (91%)	15 (73%)
Erwartungshaltung: Reaktion auf Prüfarznei		
Entwicklung von vielen/sehr vielen Prüfsymptome		
• Proband	4 (36%)	2 (11%)
• Prüfarzt	9 (82%)	10 (56%)

* Anmerkung: Ein Proband war Apotheker.

7.3 Quantitative und qualitative Analyse

7.3.1 Quantitative Analyse

Als primärer Endpunkt der Studie wurde die Differenz der Anzahl charakteristischer Symptome festgelegt die unter der homöopathische Arznei *Okoubaka aubrevillei* C12 und unter Placebo auftraten. Hierbei konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen beobachtet werden.

Der Mittelwert für die Anzahl charakteristischer Symptome in der Interventionsgruppe lag bei 5,4 (Standardabweichung \pm 6,0), in der Kontrollgruppe bei 4,9 (\pm 5,6). Der Gruppenunterschied (Odds-Ratio für das Auftreten eines charakteristischen Symptoms 1,11, Konfidenzintervall: 0,40 bis 3,05) ist statistisch nicht signifikant ($p=0,843$).

Sekundärer Endpunkt war die Anzahl von Prüfsymptomen in beiden Gruppen, unabhängig davon ob es sich um ein charakteristisches Symptom handelt oder nicht. Der Mittelwert für die Anzahl von Prüfsymptomen in der Interventionsgruppe lag bei 8,8 (Standardabweichung \pm 9,6), in der Kontrollgruppe bei 9,6 (\pm 10,6), so dass auch hier die Auswertung des Gruppenunterschieds (Odds-Ratio für das Auftreten eines Prüfsymptoms 1,04, Konfidenzintervall: 0,33 bis 3,29) statistisch keinen signifikanten Unterschied ($p=0,951$) ergab (s. Tabelle 4).

Tabelle 4: Ergebnisse der quantitativen Zielparameter

Zielparameter	Placebo Mittelwert (\pm Standardabweichung)	<i>Okoubaka aubrevillei</i> Mittelwert (\pm Standardabweichung)	Signifikanz des Gruppenunterschiedes, adjustiert (p-Wert)
<i>Charakteristische Symptome</i>	4,9 (\pm 5,6)	5,4 (\pm 6,0)	0,843
<i>Prüfsymptome</i>	9,6 (\pm 10,6)	8,8 (\pm 9,6)	0,951

In den Subgruppenanalysen zeigte sich vor allem ein Unterschied zwischen Männern und Frauen, sowohl für die *Okoubaka*- als auch für die Placebo-Gruppe: Männer beschrieben durchschnittlich 2,3 charakteristische Symptome, Frauen hingegen doppelt bis dreifach so viel, nämlich im Schnitt 5,9 charakteristische Symptome in der Placebo-Gruppe und 7,5 in der Verum-Gruppe (s. Tabelle 5).

Auch die Erwartungshaltung spielte eine Rolle. Die Probanden, die erwartet hatten viele Symptome zu generieren, beschrieben auch mehr Symptome.

Die Einschätzung der Prüfarzte bezüglich der Sensibilität der Probanden auf homöopathische Arzneimittel und der Entwicklung von Prüfsymptomen entsprach dem Outcome, allerdings ist die Aussagefähigkeit durch zum Teil niedrige Fallzahlen eingeschränkt.

Tabelle 5: Subgruppenanalysen der Probanden in Bezug auf den primären Zielparameter (Anzahl charakteristische Symptome)

	Placebo		Okoubaka aubrevillei	
	N	Mittelwert (± Standardabweichung)	N	Mittelwert (± Standardabweichung)
<u>Geschlecht</u>				
Männlich	3	2,3 (±3,2)	7	2,3 (± 2,8)
Weiblich	8	5,9 (± 6,2)	11	7,5 (± 6,7)
<u>Alter</u>				
Unter 35 Jahre	3	4,7 (±5,6)	13	5,2 (±5,5)
Über 35 Jahre	7	4,4 (± 6,2)	5	6,2 (±7,6)
<u>Sensibilität</u>				
<u>Einschätzung Proband*</u>				
Reaktionsfähig / sehr reaktionsfähig	11	4,9 (± 5,6)	10	5,8 (± 6,7)
Wenig / nicht reaktionsfähig	0	0	7	4,7 (± 5,7)
<u>Einschätzung Prüfarzt</u>				
Reaktionsfähig / sehr reaktionsfähig	10	5,4 (±5,7)	15	6,3 (± 6,2)
Wenig / nicht reaktionsfähig	1	0	2	1,0 (± 1,4)
<u>Erwartete Reaktion</u>				
<u>Einschätzung Proband</u>				
Viele / sehr viele Prüfsymptome	4	8,0 (± 7,0)	2	1,5 (± 2,1)
Wenig / keine Prüfsymptome	7	3,1 (± 4,2)	15	5,9 (± 6,3)
<u>Einschätzung Prüfarzt</u>				
Viele / sehr viele Prüfsymptome	9	6,0 (±5,7)	10	7,5 (± 6,1)
Wenig / keine Prüfsymptome	2	0	7	3,0 (± 5,4)

*Anmerkung: von einem Proband fehlt der Erwartungshaltungsfragebogen

7.3.2 Qualitative Analyse

Die beiden homöopathischen Experten (Rater), die unabhängig die charakteristischen Symptome anhand der Symptomentagebücher identifizierten und kodierten, erreichten eine Übereinstimmung (Interrater-Reliabilität Cohens Kappa) von 0,69 (95%-Konfidenzintervall: 0,62 bis 0,76) und lagen damit nur knapp unterhalb des im Vorfeld als Gütekriterium festgelegten Wertes von 0,7.

In einer anschließenden Konsensus-Diskussion zwischen beiden Ratern wurde eine Liste charakteristischer Symptome sowie zusätzlicher nicht-charakteristischer Prüfsymptome für die Interventions- und Kontrollgruppe erstellt und nach Gruppe, Proband und Organsystem geordnet (s. Tabelle 6).

Die ausführliche Symptomenliste wurde als Anhang der Arbeit beigelegt.

Die qualitative Analyse ergab, dass sowohl in der Interventions- (*Okoubaka* C12), als auch in der Kontrollgruppe (Placebo), charakteristische (individuelle, ungewöhnliche oder eigentümliche) Symptome beschrieben wurden.

Aus dem Vergleich der Symptomenprofile beider Gruppen ließen sich folgende Schlussfolgerungen ableiten:

In der *Okoubaka*- als auch in der Placebo-Gruppe wurden insbesondere Konzentrationsstörungen, Müdigkeit, Kopf- und Gliederschmerzen, sowie Verdauungsstörungen beschrieben.

Symptome die nur in der *Okoubaka*-Gruppe auftraten und die sich qualitativ von der Placebo-Gruppe unterschieden, waren ein allgemeines Gefühl von Trockenheit und brennende Schmerzen an unterschiedlichen Lokalisationen, weitere differenzierende Merkmale waren Wundheit der Schleimhäute sowie Zerschlagenheit und Muskelschmerzen. Am deutlichsten war eine chronische Pharyngitis mit Bläschenausschlag, die eine Probandin in der Interventionsphase entwickelte und die noch sechs Monate nach dem Abschluss der homöopathischen Arzneimittelprüfung anhielt. Darüber hinaus traten bei einer Probandin Warzen an den Fußsohlen auf. Mehrere Probanden berichten unter *Okoubaka* von einer Verbesserung oder Verschlechterung allergischer Symptome (s. Tabelle 6 sowie die ausführliche Symptomenliste im Anhang).

In der Placebo-Gruppe wurden keine objektiv klinisch verifizierbaren Symptome beobachtet.

Insgesamt konnten auch im qualitativen Symptomenvergleich keine eindeutigen Gruppenunterschiede nachgewiesen werden.

Tabelle 6 zeigt die zusammengefassten Symptomenprofile von *Okoubaka aubrevillei* und von Placebo. In der dritten Spalte wurden Symptome gelistet, die nur unter *Okoubaka* auftraten.

Tabelle 6: Qualitativer Vergleich der Symptomprofile zwischen *Okoubaka aubrevillei* und Placebo

Abkürzungen: < bedeutet Aggravation (Verschlechterung), > bedeutet Amelioration (Verbesserung) der Beschwerden (Modalitäten)

Organ	Symptome unter Placebo	Symptome unter <i>Okoubaka aubrevillei</i>	Symptome unter <i>Okoubaka aubrevillei</i> , die nicht unter Placebo beobachtet wurden
Ort	Mund (Zunge, Zähne) Abdomen (Unterbauch) Extremitäten (Gelenke)	Gemüt Kopf Schleimhäute Magen Muskeln	Schleimhäute Magen Muskeln
Pathologie	Kognitive Fähigkeiten, Wahrnehmung Kopfschmerzen Rückenschmerzen	Konzentrationsmangel Kopfschmerzen Entzündung der Schleimhäute Allergie	Entzündung der Schleimhäute Allergie
Empfindung	Drücken, Jucken, Stechen, Ziehen, Brennen	Brennen, Trockenheit, Wundheit, Drücken, Schwere, Enge	Trockenheit, Wundheit, Schwere, Enge
Modalität	Aggravation: Morgens und nach Erwachen, abends Amelioration: Bewegung, Ruhe, Liegen, Hinlegen, Hinsetzen	Aggravation: Morgens, langes Sitzen, Stehen, Liegen Amelioration: Bewegung, warme Speisen, warme Getränke, Wärme	Aggravation: langes Sitzen, Stehen, Liegen Amelioration: warme Speisen und Getränke, Wärme
Gemüt	Gelassenheit, Ruhe, Zufriedenheit trotz nerviger Dinge und Trubel, sieht Dinge aus anderem Blickwinkel. Sinne geschärft, nimmt Gerüche besser wahr, sieht Welt klarer, nimmt Stimmen deutlicher wahr. Müdigkeit tagsüber, abends. Wortfindungsprobleme, Konzentration gestört, völlig durcheinander, kann keinen klaren Gedanken fassen, steht völlig neben sich. Fehler beim Schreiben, Schwierigkeiten beim Rechnen	Konzentrationsmangel, Verwirrung, Orientierungslosigkeit, „Kopf wie in Watte“, „wie unter einer Glocke“, „wie betrunken“, Hilflosigkeit, Traurigkeit. Flüchtigkeitsfehler, Wortfindungsstörungen, Dinge fallen aus der Hand, Verlangsamung, Müdigkeit, Schlappheit, Verbesserte Konzentration, Reizbarkeit, Überforderungsgefühl, Verlangen nach Ruhe. Ungeduld	Reizbarkeit, Ungeduld, Hilflosigkeit, Traurigkeit
Kopf	Starke Kopfschmerzen frontal vom Nacken ausgehend, beidseits, < links. Dumpf	Drückende Schmerzen hinter Augen und Stirn und Schläfen, ziehen zum Hinterkopf. Kopf	Kopf wie benebelt. Kopfschmerzen und Übelkeit.

	<p>drückend, haubenartig von innen nach außen. < nach Erwachen, Sonne, Wärme, Autofahren, Beginn der Menses. > 15 Uhr, beim Liegen mit unterstütztem Nacken, Ablenkung. Kopfschmerzen, vom Nacken in den Hinterkopf hochziehend und gleichzeitig in Stirn, dumpf, Pochen rechte Gehirnhälfte, Stechen. Wellenartig, verschlimmert 12.00 Uhr – 15.30 Uhr, abends, Beginn Menses, Bewegung; verbessert durch Ruhe, 16.00-18.00 Uhr. Lichtempfindlichkeit. Druck Augäpfeln. Kopfschmerzen, drückend, wie Bandgefühl um Schläfen, wie ein Nagel in der Stirn, wie eine Messerspitze durch Nasenwurzel und Nasenscheidewand nach unten. Druckgefühl in Ohren. Verschlimmerung nachmittags, abends. Drehschwindel am Abend, Besserung beim Hinsetzen, mit Schweißausbruch, Frostgefühl Beine</p>	<p>wie benebelt. Übelkeit + Appetitlosigkeit. > Ruhe, Liegen, Druck auf Augen, < Stehen, Gehen. Wie Sog von der Schädeldecke nach unten und Schwindel</p>	<p>Wie Sog von Schädeldecke nach rechts unten ziehende Empfindung</p>
Augen	<p>Brennen der Bindehäute des linken Auges, starkes Tränen am Morgen an frischer Luft, Schmerzen beim Lesen</p>	<p>Trockenheit, Sandgefühl, allergische Rhinitis</p>	<p>Trockenheit, Sandgefühl, allergische Rhinitis</p>
Ohren	<p>Druck auf Ohren.< abends</p>	<p>Nässendes, juckendes Exanthem hinter den Ohren</p>	<p>Exanthem, nässend, hinter den Ohren</p>
Nase	<p>Trockenheit, Krusten, Kribbeln und Kitzeln in Nase. Riechfähigkeit eingeschränkt</p>	<p>Allergische Rhinitis, Jucken, Fließschnupfen und Verstopfung (Stockschnupfen), grell-gelber klebriger bis flüssiger Schleim, Nasenbluten</p>	<p>Allergische Rhinitis, Stockschnupfen, gelblich-klebriges Sekret, Nasenbluten</p>
Gesicht	<p>Schwellung und Rötung des Gesichtes, morgens. Bläschen, Unterlippe, links außen. Begleitend Lymphknoten rechts submandibulär geschwollen und druckschmerzhaft und schmerzhaft Berührungsempfindlichkeit rechte Gesichtshälfte, Ohr und äußerer Hals</p>	<p>Rötung, Hitzegefühl, Wundheit, Trockenheit, Brennen</p>	<p>Trockenheit, Wundheit, Brennen</p>

Mund / Hals	Trockenheitsgefühl. Metallischer Geschmack. Aphthen. Zunge: Brennen, Wundheitsgefühl, Aphthen, Stippchen, Bläschen. Zähne: Schmerzen ziehend Schneidezähne, Schmerz Backenzähne im Wurzelbereich, >bei warmen Speisen und Getränke. Neuralgischer Schmerz obere und untere Zahnreihe rechts	Wundheitsgefühl, Trockenheit, Rötung der Schleimhaut, entzündeter Rachen mit Quaddeln und Bläschen (chronische Pharyngitis für 6 Monate), Schluckbeschwerden, > Trinken von heißen Getränken, >beim Essen warmer Speisen. Ätzendes Brennen „als wenn brennende Flüssigkeit den Hals herunter rinnt“, Kratzen, rau, „als ob Hals zu eng“, Lymphknoten geschwollen, grünlich-brauner-gelblicher Auswurf Veränderter Geschmack von Speisen. Trockene Lippen, Brennen. Weißlicher Zungenbelag.	Chronische Pharyngitis. Raueres Kratzen, als ob zu eng. Veränderter Geschmack von Speisen
Magen	Flaues Gefühl im Magen, Übelkeit	Übelkeit und Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Denken an Essen <, Essen bessert. Druckgefühl auf Magen, stechend, hart, verkrampft. <abends. Aufstoßen. < Essen, Trinken, > Essen	Übelkeit und Kopfschmerz, < Denken an Essen. Druckgefühl Magen
Abdomen	Schmerzen im Unterbauch, krampfartig mit Blähungen	Drückende Schmerzen, „wie Hand um Magen“. Schmerzen im rechten Oberbauch. Faust-großer Ausgangspunkt im Bereich der Gallenblase, drückend, ziehend. > Aufrichten, Sitzen, Strecken. < Gebeugtes Sitzen	Schmerzen, „wie Hand um Magen“. Schmerzen im rechten Oberbauch. Faust-großer Ausgangspunkt im Bereich der Gallenblase, drückend, ziehend. > Aufrichten, Sitzen, Strecken. < Gebeugtes Sitzen
Harnwege		Brennen in der Harnröhre, < Wasserlassen.	Brennen in der Harnröhre beim Wasserlassen.
Weibliche Geschlechtsorgane	Regelblutung verstärkt	Regelblutung zu früh oder zu spät. Krampfartige Regelschmerzen. Spannen und Stechen der Brüste vor der Regel	Regelblutung zu früh oder zu spät. Krampfartige Regelschmerzen. Spannen und Stechen der Brüste vor der Regel
Atmung, Brust, Herz	Husten, krampfartig mit Würgen. >im Liegen Schneidender, starker Schmerz rechter Rippenbogen in der Axillarlinie. < morgens beim Erwachen. > aufstehen, rumlaufen, Druck, Massage. Einatmen fällt schwer	Herzklopfen. Pulsieren. Druck-/Engegefühl auf Thorax: „als ob etwas Schweres auf der Brust liegt“. Brennen und Hitzegefühl hinter Sternum. < links Liegend, Grüner Tee, emotionale Anspannung	Herzklopfen. Engegefühl. „als ob etwas Schweres auf der Brust liegt“. Brennen und Hitzegefühl hinter Sternum. < links Liegend
Rücken	Schmerzen Gesäß links, ziehend, drückend. Ausstrahlend linker Oberschenkel.	Muskelschmerzen im Schulter-Nacken-Bereich, brennende Muskelschmerzen, >	Muskelschmerzen, brennend. > Wärme

	<vormittags, mittags, im Sitzen, beim Gehen, Dehnung, Druck, Autofahren. Schmerz linker Unterbauch. > Lagewechsel. Schmerzen Lendenwirbelsäule, Ileosakralgelenk rechts, stechend, drückend. > Vornüber Beugen	Dehnen, Strecken. Schmerzen im Ileosakralbereich, < langes Sitzen, Stehen, > Wärme, Bewegung. Plötzliche klammernde Rückenschmerzen im Übergang BWS, LWS, Mischung aus Druck und Blockade, > Bewegung, > Füße im Meer baden, Bewegung, < Sitzen und Liegen	
Extremitäten	Knieschmerz links, < Bewegung, Treppen herabsteigen. Verstauchungsgefühl und Schmerzen Handgelenke und Sprunggelenke, Schwellungsgefühl, > Bewegung	Schmerzen und Knacken im Kniegelenk, empfindliche Fußsohlen. Muskelschmerzen, Muskelkrämpfe. Schweregefühl, Ziehen, Zerschlagenheit in Muskeln. Müdes Gefühl	Muskelschmerzen, Muskelkrämpfe, Schwere, Müdigkeit, Zerschlagenheitsgefühl
Schlaf	Große Müdigkeit beim Erwachen, nächtliches Erwachen	Nächtliches Erwachen, frühes Erwachen	
Haut	Ekzem der Hände mit Blasenbildung	Trockenheit der Haut. Warzen, kleine stecknadelkopfgroße Dornwarzen an Fußsohlen	Trockenheit, kleine stecknadelkopfgroße Dornwarzen an Fußsohlen
Körpertemperatur / Schwitzen	Hitzewallungen und vermehrtes Schwitzen.	Kältegefühl, Frieren. Verstärktes Wärmebedürfnis. Fiebrig, Schwitzen.	
Appetit	Vermehrt, vermindert	Verlangen nach warmen Speisen	Verlangen nach warmen Speisen
Durst	Vermindert	Trockenheit des Mundes, Verlangen nach warmen Getränken	Verlangen nach warmen Getränken

Der qualitative Vergleich der in unsererer HAMP aufgetretenen Symptome (*Okoubaka*-Symptome abzüglich der Placebo-Symptome) mit einer früheren HAMP aus dem Jahr 1990, die von D.Riley durchgeführt wurde (57;63), und der Vergleich mit den Symptomen des bisher publizierten Arzneimittelbildes von *Okoubaka aubrevillei* aus den klinischen Anwendungen der 1970er und 1980er Jahre, beschrieben in William Boerickes *Materia Medica* (55), zeigt viele Übereinstimmungen wie zum Beispiel die Symptome die dem Organsystem Mund/Hals zugeordnet sind: „chronische Pharyngitis, rauhes Kratzen, als ob zu eng, Schluckbeschwerden, Wundheit der Kehle beim Schlucken“ (s. Tabelle 7).

Es es finden sich aber auch Abweichungen, Symptome die nur in einer Gruppe auftreten oder sich von denen der anderen Gruppen unterscheiden.

Tabelle 7: Qualitativer Vergleich der Symptomenprofile von *Okoubaka aubrevillei* aus einer früheren Arzneimittelprüfung und aus den klinischen Anwendungen

Abkürzungen: < bedeutet Aggravation, > bedeutet Amelioration der Beschwerden (Modalitäten).

Organ	Charakteristische Symptome, nur unter <i>Okoubaka aubrevillei</i> (abzüglich der Placebo-Symptome)	Arzneimittelprofil von <i>Okoubaka aubrevillei</i> aus früherer HAMP von D.Riley (58)	Arzneimittelbild von <i>Okoubaka aubrevillei</i> (Boericke, aus klinischer Anwendung)
Allgemein			Vergiftung, Allergie, Unverträglichkeit, „Giftig sein“. Magen-Darm-Symptome nach unverträglicher Nahrung. Erschöpfung. Schwäche. Autoimmunkrankheiten. Nahrungsmittelallergie.
Ort	Schleimhäute Magen Muskeln		
Pathologie	Entzündung der Schleimhäute Allergie		
Empfindung	Trockenheit, Wundheit, Schwere, Enge.		
Modalität	Aggravation: langes Sitzen, Stehen, Liegen. Amelioration: warme Speisen und Getränke, Wärme.		Folgen von Vergiftung, Folgen von Medikamenten-Überkonsum.
Gemüt	Reizbarkeit, Ungeduld, Hilflosigkeit, Traurigkeit.	Reizbarkeit bessert sich oder nimmt zu. Entmutigung und Gefühl der Unzulänglichkeit. Ruhe/Gelassenheit in aufreibenden emotionalen Situationen. Angst vorm Alter und Armut. Grübeln hält sie wach. Wunsch in seine innere Wange zu beißen oder darauf zu kauen.	Gereizt. Zornig. Aggressiv u. depressiv (< vor der Menses), kann sich selbst nicht leiden, kann nicht weinen. Ehrgeizig, geizig. Konzentrationsschwäche nach Grippeinfekt.
Kopf	Kopf wie benebelt. Kopfschmerzen und Übelkeit. „Wie Sog von Schädeldecke nach rechts unten ziehende Empfindung“.	Fülle/Druck im Kopf. Druck auf dem Scheitel. Druck über der linken Schläfe wie in einem Schraubstock.	Erwachen um 5 Uhr durch Kopfschmerzen. Migräne. Ekzem der Kopfhaut. Haarausfall.
Augen	Trockenheit, Sandgefühl.	Schwellung unter dem Auge. Feuchte und juckende Augen so wie bei Heuschnupfen. Scharfer Schmerz im Auge.	Trockenheit, Konjunktivitis. Allergische Lidschwellung.

Absonderungen aus dem Auge.

Ohren	Exanthem, nässend, hinter Ohren.		Ohrgeräusche, Schmerzen, Schwerhörigkeit.
Nase	Allergische Rhinitis, Stockschnupfen, gelblich-klebriges Sekret. Nasenbluten.	Nasenbluten aus dem rechten Nasenloch. Absonderungen aus der Nase. Absonderungen sind klar wie bei allergischer Reaktion. Nießen. Schmerzen und Brennen der Nasennebenhöhlen.	Chronische Sinusitis. Heuschnupfen.
Gesicht	Trockenheit, Wundheit, Brennen.	Fieberbläschen auf der Unterlippe. Juckreiz	Herpes labialis.
Mund / Hals	Chronische Pharyngitis. Raus Kratzen, als ob zu eng. Veränderter Geschmack von Speisen.	Aphthen auf der Zunge und Unterlippe, schmerzhaft. Eiterherde im Zahnfleisch. Mundgeruch wie verfaultes Fleisch. Kratzen und Wundheit der Kehle beim Schlucken.	Aphthen. Zunge weiß belegt, mit Zahneindrücken. Zahnwurzeileitung. Schluckschmerzen.
Magen	Übelkeit und Kopfschmerz, < Denken an Essen. Druckgefühl Magen.	Übelkeit nach dem Essen oder nach dem Aufwachen. Säure im Magen und Brennen während der Nacht. Schwäche mit Übergeben.	Wie ein Stein im Magen, > warme Getränke. Übelkeit morgens, beim Zähneputzen. Erbrechen.
Abdomen	Schmerzen, „wie Hand um Magen, Gallenblase“.	Allgemeine Schmerzen. Krämpfe > Vorbeugen und < Liegen oder Strecken. Intermittierender klopfender Schmerz untere linke Seite. Blähungen am Abend. Stechende Schmerzen während Peristaltik. Diarrhoe. Stuhl Häufiger und dünner Stuhl wie bei einem Virusinfekt.	Bauchschmerzen, Blähungen, Ikterus bei Cholestase. Pankreasschäden durch insektizid-belastete Lebensmittel. Durchfall nach unverträglicher Nahrung. Stuhl: Dünn, hell, scharf riechend.
Harnwege	Brennen beim Wasserlassen.		
Weibliche Geschlechtsorgane	Regelblutung zu früh oder zu spät. Krampfartige Schmerzen, Spannen und Stechen der Brüste vor Regel.	Gesteigertes sexuelles Bedürfnis nach der Menses. Verspätete Menses. Menses verkürzt.	Zwischenblutungen; prämenstruelle Mammenschmerzen.
Atmung, Brust, Herz	Herzklopfen. Engegefühl, „als ob etwas Schweres auf der Brust liegt“. Brennen und Hitzegefühl hinter Sternum. < links Liegen.	Bronchien gereizt mit Husten. Gefühl als wäre die Lunge überdehnt.	Heuschnupfen, Asthma bronchiale.
Rücken	Muskelschmerzen, brennend. > Wärme		

Extremitäten	Muskelschmerzen, Muskelkrämpfe, Müdigkeit, Zerschlagenheitsgefühl.	Schwere,	Schmerzhaft Knöchel, Schmerz oder Besserung bei Schmerzen im Fußgewölbe. Fußschmerzen. Rechtes Knie Dislozierung während des Schlafs mit Zug auf den Sehnen. Schmerzen der Wade die sich von den Knöcheln bis zum Knie erstrecken > Strecken.	Ödeme der Finger und Knöchel. Fingergelenkschmerzen. Daumengrundgelenkarthrose.
Schlaf			Schlaf unterbrochen durch länger anhaltende Wachphasen.	Großes Schlafbedürfnis.
Haut	Trockenheit, kleine stecknadelkopfgroße Dornwarzen an Fußsohlen.			Exantheme und Ekzeme durch chemische Stoffe und Medikamente. Akne.
Körpertemperatur/ Schwitzen				
Appetit	Verlangen nach warmen Speisen			
Durst	Verlangen nach warmen Getränken			

8 Diskussion

8.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In der quantitativen Analyse konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe in Bezug auf die Häufigkeit charakteristischer Symptome oder Prüfsymptome festgestellt werden.

Eine Subgruppenanalyse ergab, dass Frauen und Probanden, die sich vorab als sehr reaktionsfähig in Bezug auf Homöopathika eingestuft hatten, auch deutlich mehr Symptome entwickelten, unabhängig davon, ob sie der *Okoubaka*- oder Placebo-Gruppe zugeteilt waren.

Im qualitativen Vergleich der charakteristischen Symptome zeigten sich ebenfalls keine eindeutigen Gruppen-Unterschiede. Sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe gab es viele Übereinstimmungen und viele Symptome zeigten Ähnlichkeiten zur früheren HAMP (57) und den bisherigen klinischen Erfahrungen (64).

Im Symptomenvergleich konnten aber auch charakteristische Symptome identifiziert werden, die nur unter *Okoubaka aubrevillei* nicht aber unter Placebo auftraten und die aufgrund der Vorerkenntnisse als homöopathisches Arzneimittelbild gewertet werden können.

Allerdings muss bedacht werden, dass das Auftreten eines Symptoms in der Placebo-Gruppe nicht zwangsläufig als Beweis für eine Nichtspezifität in der Verum-Gruppe gelten kann und demzufolge möglicherweise mittelspezifische Symptome, nur weil sie zugleich in der Placebo-Gruppe auftreten, nicht in die Wertung mit einbezogen wurden.

8.2 Studiendesign

Aus der Perspektive der Studienmethodik, als auch aus homöopathischer Sicht, erfüllt die Studie einen hohen Standard: es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Studie mit klar definierten Ein- und Ausschlusskriterien, die in ihrer zusätzlichen qualitativen Analyse auch die besonderen homöopathischen Gütekriterien erfüllt.

Für diese Studie wählten wir ein Mixed Methods Design indem wir qualitative Forschungsmethoden mit standardisierten quantitativen Studienmethoden

kombinierten. Dadurch waren wir in der Lage, die in der Homöopathie gebräuchliche Klassifizierung für „gewöhnliche Symptome“, „Prüfsymptome“ und „charakteristische Symptome“ anhand der deduktiven qualitativen Inhaltsanalyse zu identifizieren und darzustellen. Als primärer Endpunkt wurden nur höchst individuelle (charakteristische) Symptome in die Auswertung einbezogen. Die quantitative statistische Analyse diente der Ermittlung der Anzahl charakteristischer Symptome und Prüfsymptome die unter *Okoubaka aubrevillei* C12 und Placebo auftraten.

Stärke der qualitativen Methode ist, dass sie der phänomenologischen und individualisierenden Art, mit der in einer HAMP Daten gewonnen und ausgewertet werden, gerecht wird, dabei methodisch kontrolliert nachvollziehbar ist und zugleich heute anerkannte wissenschaftliche Standards erfüllt. Zudem ermöglicht diese Methode charakteristische Symptome von eher gewöhnlichen Symptomen zu unterscheiden und erlaubt dadurch eine präzisere quantitative Analyse.

Doch hierin liegt auch ihr limitierender Faktor, denn durch das Kombinieren von qualitativen und quantitativen Methoden, hängt das quantitative Ergebnis von der Güte der qualitativen Analyse ab.

In unserer Studie erfolgte die qualitative Auswertung der charakteristischen Symptome durch zwei unabhängige homöopathische Experten, beide mit langjähriger Erfahrung in der Auswertung von HAMP. Sie erreichten eine Interrater-Reliabilität Cohens Kappa von 0,69 und lagen damit knapp unterhalb des im Vorfeld als Gütekriterium festgelegten Wertes von 0,7. Dieses Ergebnis kann als klarer Vorteil für die Validität des Ergebnisses gewertet werden.

8.3 Randomisation

Es ist ein Vorteil der Studie, dass sie randomisiert durchgeführt wurde. Jedoch hatte die gewählte Blockrandomisation auch Nachteile. Sie wurde für die eingeschlossenen Prüfarzte (Zentren) stratifiziert. Da für jeden Prüfarzt maximal drei Probanden geplant waren, jedoch von einigen Prüfarzten nur ein oder zwei Probanden rekrutiert wurden, kam es zu einer Imbalance in der Probandenzahl je Gruppe. Der Placebo-Gruppe wurde 11 Probanden zugeteilt, der *Okoubaka*-Gruppe 18 Probanden. Für die qualitative Analyse hatte dies zur Folge, dass das gesamte qualitative Spektrum an charakteristischen Symptomen mit 11 Probanden in der Placebo-Gruppe geringer ausfiel als in der *Okoubaka*-Gruppe mit 18 Probanden, die

quantitative Auswertung zeigte jedoch in Bezug auf die Mittelwerte und Standardabweichungen keine Unterschiede.

8.4 Prüfsubstanz

Die pulverisierte Rinde des tropischen Urwaldbaumes *Okoubaka aubrevillei* wurde, entsprechend der historischen ethnobotanischen Literatur, von den Einheimischen in Westafrika als Medizin zur Vorbeugung gegen Vergiftungen eingenommen. In Deutschland ist *Okoubaka* seit den 70er Jahren als homöopathisches Arzneimittel registriert und wird meist zur Therapie von gastrointestinalen Beschwerden Lebensmittelvergiftungen oder Lebensmittelallergien eingesetzt.

Es liegen Ergebnisse einer publizierten HAMP von David Riley zu *Okoubaka* vor (57), sowie eine Sammlung von Symptomen aus Boerickes Arzneimittellehre (64), welche aus den klinischen Beobachtungen und Erfahrungen in den 1970er und 1980er Jahren stammen und auf Tiefpotenzen beruhen (s. Kapitel 4.5).

Im homöopathischen Sinne ist *Okoubaka* damit nicht ausreichend geprüft. Zwar traten in unserer Studie, sowohl in der Interventions- als auch in der Kontroll-Gruppe, Prüfsymptome auf, die mit der früheren Arzneimittelprüfung von Riley, sowie mit den früheren dokumentierten klinischen Beobachtungen vereinbar sind (55;57), trotzdem muss das Ergebnis mit Zurückhaltung betrachtet werden, denn aufgrund des geringen Kenntnisstands zur Prüfarznei, ist der Vergleich mit den *Okoubaka*-typischen Konfigurationen an Symptomen nur bedingt im Rahmen der bisher vorliegenden Quellen möglich.

8.5 Probanden

Im qualitativen Vergleich der charakteristischen Symptome zeigten sich keine eindeutigen Gruppen-Unterschiede. Von den 29 Probanden in unserer Studie verfügten nur 5 Probanden über Vorerfahrung mit HAMP, die übrigen 24 Teilnehmer nahmen zum ersten Mal an einer HAMP teil. Die meisten Teilnehmer waren also unerfahren in Hinsicht auf Selbstbeobachtung und Beschreiben von Symptomen. Um die Aufmerksamkeit der Probanden zu schulen, war der Intervention eine einwöchige Run-In-Phase vorgeschoben, in welcher die Probanden Symptome in derselben Weise wie in der eigentlichen Interventionsphase dokumentierten.

H. Möllinger wählte für seine homöopathische Arzneimittelprüfungen Probanden, die in Durchführungen von HAMP intensiv geschult waren, eine mindestens dreijährige Prüferfahrung aufwiesen und alle als gute Responder galten (12). In der Ozon-Studie 2008 wurde dieser Aspekt (erfahrene und unerfahrene Probanden) mit untersucht. Die Studie wurde parallel in zwei verschiedenen Ländern durchgeführt, in England unter der Leitung von J. Sherr mit einer Studiengruppe (Probanden), bestehend aus Homöopathie-Studenten ohne Erfahrung mit HAMP, in Deutschland wurde die gleiche Studie unter der Leitung von H. Möllinger mit einer Gruppe von Probanden durchgeführt, die schon über langjährige Prüferfahrung verfügten. Das Resultat ergab, dass die geschulte und erfahrene Gruppe die klareren Ergebnisse lieferte, obwohl die Probanden weniger Symptome berichteten. In der Reflexion schrieben die Autoren: die Trennung eines Symptoms vom allgemeinen Hintergrundrauschen ist offenbar keine triviale Angelegenheit und setzt eine gute Kenntnis des eigenen Körpers und seinen möglichen Reaktionen voraus (37).

Walach, der in seinen Belladonna-Studien feststellte, dass nur einige Probanden scheinbar gute Responder waren, bemerkte: Es wäre denkbar, dass die typischen und unverwechselbaren Arzneimittelreaktionen, die im Rahmen einer klassischen HAMP beobachtet werden, nur an relativ wenig Personen auftreten, und dass Reaktionsverläufe sehr unterschiedlich sind. In diesem Falle wäre der hier gewählte gruppenstatistische Zugang verfehlt, weil sich einzelne, deutlich unterscheidbare Verläufe im Rauschen einer nicht reagierenden großen Gruppe verlieren und gegenseitig ausmitteln würden (8).

Schon Hahnemann hatte, wenn ein Proband nicht gleich auf ein Mittel reagierte, ihn dieses nicht weiter prüfen lassen. „Wenn sich innerhalb der ersten 4 Stunden nichts tat, erhöhte er die Dosis der selben Arznei, wenn nach dreimaliger Wiederholung keine Symptome auftraten, nahm Hahnemann an, der Prüfer sei für die Arznei nicht empfänglich und gab eine andere Substanz (6;65).

Es ist also denkbar, dass die Einnahme homöopathischer Arzneien bei verschiedenen Probanden unterschiedlich starke oder intensive Reaktionen hervorruft. Unsere Probanden waren zwar alle zu Beginn der Studie beschwerdefrei, aber eine Vorselektion hinsichtlich der Reagibilität auf homöopathische Arzneimittel fand nicht statt.

Dies ist sicher eine Schwäche der Studie, allerdings sind erfahrene Probanden schwer zu rekrutieren, da heutzutage nur wenige HAMP durchgeführt werden.

Ob der Gruppen-Unterschied zwischen Verum und Placebo mit erfahreneren Probanden deutlicher ausgefallen wäre, können wir für unsere Studie nicht beantworten.

8.6 Geschlechterunterschiede

Auffällig war, dass in unserer Studie Frauen deutlich mehr charakteristische Symptome, sowohl unter *Okoubaka aubrevillei* als auch unter Placebo, berichteten als Männer. Dieses Phänomen wurde schon in früheren HAMP beobachtet - und in den 80er Jahren durch Stübler beschrieben, auch Sherr berichtet in „The Dynamics and Methodology of Homeopathic Proving“ dass eine Überempfindlichkeit auf ein homöopathisches Mittel bei Frauen häufiger zu beobachten sei (7;66).

Auch in der Nocebo-Forschung wird diskutiert, ob das Geschlecht möglicherweise Prädiktor für eine Nocebo-Antwort ist (67;67;68) (s. Kapitel 8.9).

8.7 Placebo

Sieht man sich das Ergebnis des qualitativen Vergleichs an, fällt auf, dass eine Reihe charakteristischer Symptome, die unter der Einnahme von *Okoubaka aubrevillei* auftraten, auch unter Placebo beschrieben wurden.

Dieses Phänomen, nämlich dass spezifische Symptome des Arzneimittels nicht nur in der Verum-Gruppe, sondern auch in der Placebo-Gruppe auftauchen, ist nicht neu und wurde schon früher beobachtet. J. Sherr schrieb: „interessant ist ..., dass Prüfungen mit Placebo ab und zu Symptome produzieren, die den Prüfsymptomen ähneln“ (7). Möllinger machte die Erfahrung, dass Symptome die mittelspezifisch für *Calendula officinalis* waren, auch in der *Ferrum muriaticum* Gruppe auftraten, allerdings nicht in der Placebo-Gruppe (12). Auch Walach hatte in seinen früheren HAMP beobachtet, dass Symptome, die als hochspezifisch für die homöopathische Arznei galten, auch in der Placebo-Gruppe auftauchten (9;11;69). Er sah darin den Hinweis für eine nicht-klassische, nicht-lokale Signalübertragung (70).

In seinem Aufsatz „Magic of Signs; A Nonlocal Interpretation of Homeopathy“ versuchte Walach 1999 sich von der Vorstellung einer rein lokalen Wirkung der Homöopathie zu lösen (71). Die konsequente Weiterentwicklung dieser

Idee mündete in dem Aufsatz „Entanglement Model of Homeopathy as an Example of Generalized Entanglement Predicted by Weak Quantum Theory“, weitere Aufsätze folgten (2003-2005) (70;70;72). 2002 entwickelte, parallel zu Walach, der Engländer Milgrom ebenfalls ein quantentheoretisches Erklärungsmodell für die Homöopathie und legte dieses in einer Reihe von sieben Veröffentlichungen dar (73;74). Bei Walach und Milgrom handelt es sich natürlich um rein theoretische Modelle, die aber der Vollständigkeit halber, erwähnt werden sollen. Inwieweit tatsächlich Phänomene der homöopathischen Arzneimittelprüfungen hiermit gedeutet werden könnten, bleibt offen.

Eine weitere Erklärung für das Auftreten spezifischer Symptome in der Verum- und Placebo-Gruppe könnte sein, dass es sich dabei um Nocebo-Effekte handelt, ausgelöst auf der Basis von Erwartungshaltung und verstärkter Selbstbeobachtung. Dies wird noch genauer im Kapitel 7.9 Hypothesen diskutiert.

Fest steht, dass das Placebo-Phänomen die Beurteilung von HAMP sehr erschwert.

8.8 Vergleich der Ergebnisse mit neueren Studien

Von der qualitativen Analyse hatten wir uns eine möglichst genaue Erfassung charakteristischer Symptome erhofft und vermutet, dass echte Prüfungseffekte sich darin zeigen, dass sie markanter und intensiver sind und sich somit eindeutiger abgrenzen von Placebo-Symptomen. Dies war jedoch nicht der Fall.

Das führt zu der Frage, ob man mittelspezifische Symptome von Placebo-Symptomen überhaupt unterscheiden kann, wenn das Arzneimittelbild der Prüfsubstanz, mit welchem man sein Ergebnis abgleichen kann nur wenig, wie in unserem Fall, oder gar nicht bekannt ist?

Schon 1982 schrieb G. Bayr hinsichtlich dieser Form von Studiendesign: Für ein derartiges Unternehmen eignen sich vor allem Nachprüfungen bereits bekannter und in der homöopathischen Praxis bewährter Arzneimittel, da man unter diesen Voraussetzungen nicht auf völlig unbekanntem Gebiet arbeitet, sondern das Prüfungsbild und die Ergebnisse der Statistik dem schon vorliegendem Arzneimittelbild und der bisherigen Praxiserfahrung gegenüberstellen kann (65).

Rajesh Shah untersuchte 2014 in einer doppelblinden, randomisierten und placebokontrollierten Studie, ob die Einnahme eines hochpotenzierten (C30)

Kombinationspräparats aus Capsaicin and Dihydrocapsaicin, bei gesunden Probanden Symptome erzeugt, die den toxikologischen Kenntnissen entsprechen. Im Ergebnis traten unter Verum, verglichen mit Placebo, qualitativ und quantitativ signifikant mehr und klarere Symptomen auf. Das hochpotenzierte Kombinationspräparat Capsaicin and Dihydrocapsaicin rief bei den Studienteilnehmern vor allem Schmerzsymptome hervor, aber auch Symptome wie Tränen der Augen, Brennen, Reizung der Schleimhäute usw., vergleichbar mit den Effekten der Substanz im unverdünnten Zustand (75).

Capsaicin und Hydrocapsaicin sind beides pharmakologisch hochwirksame Alkaloide, die auf den Schmerzrezeptor wirken. Aufgrund der deutlichen Symptomatologie hatte Shah eine klare Referenz mit der er die in seiner Studie aufgetretenen Prüfsymptome vergleichen konnte.

Fünf neuere Studien wählten einen anderen innovativen Ansatz, indem sie untersuchten, ob homöopathische Arzneimittel bei Gesunden Symptome hervorrufen, die sich mit dem bereits bekannten Arzneimittelbild decken (9;12;37;39).

H. Möllinger untersuchte 2004 in einer dreiarmligen, randomisierten doppelt verblindeten Studie die Unterscheidbarkeit homöopathischer Symptome von Placebo-Symptomen. Gesunde Probanden erhielten per Zufallsverfahren *Calendula officinalis* (Ringelblume), *Ferrum muriaticum* (Eisenchlorid) oder Placebo. Nach Erstellung der Symptomenliste, wurde diese einem unabhängigen homöopathischen Experten (Materia-medica-Experte) vorgelegt, der die geprüfte Arznei kannte, aber verblindet war hinsichtlich der Allokation. Der Experte hatte die Aufgabe jedes Symptom in ein für die Arznei typisches und nicht-typisches Symptom einzuordnen. Das Ergebnis zeigte, dass beide homöopathischen Mittel signifikant mehr Symptome hervorriefen als Placebo und die *Calendula-officinalis*-Gruppe mehr Arzneimittel-spezifische Symptome hervorbrachte als Placebo. Allerdings traten in der *Ferrum muriaticum* Gruppe auch mehr *Calendula* Symptome auf als Placebosymptome (12). Walach führte 2008, aufbauend auf diesem Studiendesign, zwei parallele Studien durch, indem er in einer zweiarmigen Studie die homöopathische Arznei Ozon und Placebo - und in der dreiarmligen Studie Ozon, Iridium und Placebo prüfen ließ. Auch hier ordneten zwei unabhängigen homöopathischen Experten, verblindet in Bezug auf die Allokation, die Symptome in mittelspezifisch und unspezifisch ein. Es zeigten

sich in der Auswertung signifikant mehr mittelspezifische Symptome in der Ozon- und Iridium-Gruppe als in der Placebo-Gruppe. Eine weitere Studie von Möllinger 2009 basierend auf der gleichen Methodik erzielte ein ähnlich positives Ergebnis (12;37;39). Die Tatsache, dass gesunde Probanden, in einer kontrollierten und doppelt verblindeten klinischen Studie, aus einem riesigen Fundus an möglichen Krankheitssymptomen exakt die für das Homöopathikum typischen Symptome berichten, könnte auf eine Arzneimittel-Spezifität hindeuten.

Auch D. Piltan konnte 2009 in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Cross-over-Studie einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Reaktion von gesunden Probanden auf Aconitum napellus C30 und Placebo nachweisen (38). Die Studie umfasste eine einwöchige Beobachtungsphase, danach zwei 7-tägige Behandlungsperioden, in denen jeweils das Studienpräparat eingenommen wurde, dazwischen lag eine 4-tägige Wash-out-Periode. In der einen Gruppe nahmen die Probanden zuerst Aconit napellus C30 und anschliessend Placebo ein; in der zweiten Gruppe zuerst Placebo und dann Aconit napellus C30 ein. Die Symptome vor der ersten und nach beiden Behandlungen wurden gesammelt, bewertet, gewichtet und repertorisiert. Aufgrund dieser Klassifikation wurden sie dann von einem verblindeten homöopathischen Experten als Effekt der Studienpräparate bewertet, was den Outcome-Parameter der Studie bildete. Interessanterweise ergab eine Evaluation der zweiten Phase, noch vor dem Cross-over, keinen signifikanten Unterschied in der Auswertung. Die Autoren diskutieren, dass sich der intraindividuelle Vergleich von Verum und Placebo im Cross-over-Design, als hilfreich zu erweisen scheint, in der Untersuchung von Reaktionen gesunder Probanden auf eine homöopathische Arznei.

Die Ergebnisse der oben genannten Studien scheinen Bayr recht zu geben, dass diese Form von Studiendesign (doppelblind, randomisiert, placebokontrolliert) vor allem für Nachprüfungen bereits bekannter und in der homöopathischen Praxis bewährter Arzneimittel geeignet ist, weil das Vorgehen weniger komplex ist, und man die Prüfsymptome direkt mit dem spezifischen Arzneimittelbild vergleichen kann. Ein Cross-over-Design, durch welches intraindividuelle Unterschieden sichtbar werden, scheint zusätzlich hilfreich zu sein.

In unserem Fall, aufgrund des geringen Kenntnisstands zu *Okoubaka*, war der Vergleich mit einem spezifischen Arzneimittelbild nur bedingt möglich und wir arbeiteten auf „wenig bekanntem Gebiet“. Es stellt sich daher die Frage, ob *Okoubaka* für diese klinische Prüfung eine gute Wahl war?

Wie verfährt man dann aber mit Prüfungen unbekannter oder nur wenig bekannter Mittel?

8.9 Hypothesen

Das Ergebnis der vorliegenden Studie lautet, dass Befindensveränderungen, die unter *Okoubaka aubrevillei* zu beobachten waren, sich nicht sicher von den Effekten, die unter Placebo auftraten, unterscheiden.

Das Ergebnis kann im Kontext verschiedener Hypothesen gedeutet werden:

1. Homöopathische Arzneimittel haben keine arzneispezifische Wirkung

Da unsere Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen der Anzahl charakteristischer Symptome unter *Okoubaka aubrevillei* und Placebo nachweisen konnte, scheint die logische Folgerung zu sein, dass hochpotenziertes *Okoubaka aubrevillei* keine spezifische Wirkung auf den Organismus hat, und dass die beobachteten Prüfsymptome als Nocebo-Effekte zu werten sind. Der Begriff Noceboeffekt wurde 1961 von Walter P. Kennedy geprägt und er stellt das Gegenstück zum Placeboeffekt dar (76;77).

Abgeleitet vom lateinischen Wort nocere (schaden), beschreibt der Nocebo-Effekt (nocebo = ich werde schaden) eine negative Reaktion auf ein Scheinmedikament, im Gegensatz zur positiven Wirkung beim Placebo-Effekt (placebo = ich werde gefallen). Unter einer Noceboantwort versteht man die durch negative Erwartungen hervorgerufenen Beschwerden, die durch die Einnahme einer inaktiven Substanz oder durch eine Prozedur und/oder durch negative Beeinflussung von Seiten des Therapeuten, Arzt, etc. hervorgerufen werden. Der zugrundeliegende Mechanismus ist Lernen durch Pavlowsche Konditionierung und Reaktion auf Erwartungen, ausgelöst durch verbale Informationen oder Suggestionen (68).

Sehen wir uns die Durchführung einer HAMP an: freiwillige gesunde Probanden nehmen eine homöopathische Arznei bzw. eine Scheinarznei ein, beobachten sich

Tag für Tag über einen festgelegten Zeitraum und notieren in ein Tagebuch ob sie Befindensänderungen an sich wahrnehmen. Allein dieses Setting bietet ideale Rahmenbedingungen für das Auftreten von Nocebo-Effekten.

Obwohl sich die Grundlagenforschung und klinische Medizin erst seit jüngerer Zeit mit dem Nocebo-Phänomen intensiver befasst und längst nicht so viele klinische Studien dazu vorliegen wie zum Placebo-Effekt (Pub-Med verzeichnet weltweit 177 Studien zu Nocebo und 150.000 Studien zu Placebo), ist das klinische Phänomen etabliert (68). Nocebo-Symptome sind v.a. aus der Onkologie bekannt, wo Patienten aufgrund schwerer Nebenwirkungen aus Studien genommen wurden und man nach der Entblindung feststellte, dass sie der Placebo-Gruppe zugeteilt waren (78).

In Migränestudien wurden sie bei 20% der Patienten unter Placebo-Gabe beobachtet (79) und interessanterweise entsprechen die in der Placebo-Gruppe beobachteten UEs denen der Verumgruppe.

Link und Kollegen führten eine Studie „sham trial“ durch, bei der 36 gesunde Studenten die Information bekamen, dass sie entweder ein Kräuter-Präparat oder Placebo erhalten würden. Tatsächlich erhielten alle Teilnehmer Placebo. Vorab wurde den Teilnehmern eine Liste der möglichen Nebenwirkungen ausgehändigt.

32 Probanden bemerkten Symptome nach Einnahme des Medikaments, davon waren 50% Placebosymptome, 27% Placebo- und Nocebosymptome und 11% nur Nocebosymptome. Die häufigsten Placebosymptome waren „klares Denken“ 61% und erhöhte Wachsamkeit 22%, die häufigsten Nocebosymptome waren trockener Mund 22%, Müdigkeit 16% und Kopfschmerzen 8,3% (80).

Eine Neuseeländische Studie stellte fest, dass Probanden, nachdem sie über die vermeintlichen Gefahren von Infraschall aus Windkraftanlagen aufgeklärt worden waren, nicht nur nach 10-minütiger Exposition mit Infraschall – sondern auch nach Scheinexposition vermehrt Beschwerden angaben (81).

G. Cocco führte eine dreiarmlige Studie mit männlichen Hypertonie-Patienten durch. Alle drei Gruppen erhielten den Betablocker Metoprolol und wurden über die möglichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) aufgeklärt, mit Ausnahme der erektilen Dysfunktion (ED), dies wurde nur der ersten Gruppe mitgeteilt. Patienten des dritten Untersuchungsarms (Gruppe 3) wussten zusätzlich nicht welches Medikament sie erhielten. Das Ergebnis nach 60 Tagen ergab eine Inzidenz der ED von 32% in Gruppe 1, 13% in Gruppe 2 und 8% in Gruppe 3 ($p < 0.01$) (82).

Negative Erwartungen an eine Therapie oder Situation reichen also häufig aus um reale Krankheitssymptome hervorzurufen.

In unserer Studie war die Erwartungshaltung Symptome zu entwickeln hoch. Die meisten Teilnehmer waren homöopathisch interessiert oder ausgebildete Homöopathen und die Mehrzahl der Probanden hatten sich vorab in einem Fragebogen als reaktionsfähig bzw. sehr reaktionsfähig hinsichtlich ihrer Sensibilität auf homöopathische Arzneien eingestuft. Das Ergebnis zeigte, dass Frauen und Probanden, die sich vorab als sehr reaktionsfreudig eingestuft hatten, auch mehr Symptome berichteten.

Ob das Geschlecht möglicherweise Prädiktor für eine Nocebo-Antwort ist, wird diskutiert. Klosterhalfen konnte in einer Nocebo-Studie mit gesunden Probanden Geschlechterunterschiede hinsichtlich der Symptomverschlimmerung von Übelkeitssymptomen, ausgelöst in einem Drehstuhl, feststellen. Danach waren Frauen stärker durch Konditionierung und Männer eher durch erzeugte Erwartungen, beeinflussbar (67;67;68).

Auch die Erfassungsmethode, nämlich Symptome anhand eines semistrukturierten Anamnesebogens mit Kopf-zu-Fuss-Schema aufzuschreiben, könnte eine Nocebo-Reaktion begünstigt haben. Rief et al. konnten in einer Meta-Analyse zeigen, dass Patienten, wenn sie eine standardisierte Liste von möglichen Nebenwirkungen auszufüllen hatten, mehr Nebenwirkungen angaben als im spontanen Bericht (83).

All dies würde die Hypothese stützen, dass Symptome, die in einer HAMP auftreten, nicht Reaktion auf das spezifische homöopathische Arzneimittel sind, sondern unspezifische Nocebo-Effekte, ausgelöst durch das besondere Setting und die Erwartungshaltung.

Allerdings überrascht, bei einer dreifachen Verblindung der Probanden, Supervisoren und Auswerter, die Übereinstimmung der Daten mit den homöopathischen Vorkenntnissen zu *Okoubaka*, jedoch handelt es sich vorwiegend dabei nicht um charakteristische Symptome.

2. Spezifische Wirksamkeit plus Nocebo-Effekt

Eine weitere Hypothese ist, dass die Nocebo-Antwort so prominent ausfiel, dass sich arzneispezifische Symptome hinter sogenanntem „Hintergrundrauschen“ (Nocebo-Symptomen) verstecken. Für die Homöopathie würde das bedeuten, dass Nocebo-Antworten einen ausgesprochenen Störfaktor für die Identifizierung spezifischer Symptome darstellen und damit die Auswertung von HAMP sehr erschweren.

Auch kontrollierte klinische Studien wie z.B. die schon zuvor erwähnte Metoprolol-Studie von Cocco (82) stehen vor dem Dilemma, dass nicht immer klar ist, ob es sich bei den angegebenen Beschwerden um einen Nocebo-Effekt oder um eine tatsächliche Nebenwirkung der Arznei handelt, oder ob als Ursache vielleicht sogar eine weitere Erkrankung des Patienten in Frage kommt (84).

Es stellt sich also die Frage, wie man im Rahmen einer HAMP spezifische Symptome von Nocebo-Symptomen unterscheiden kann?

G. Bayr beschrieb das Problem schon in den 80er Jahren, nämlich dass im Rahmen von Prüfungen das einzelne Symptom immer nur als eine mehr oder weniger wahrscheinliche Prüfstoffwirkung bewertet werden kann. Um aber den Grad der „Wahrscheinlichkeit echter Prüfstoffwirkung“ deutlicher abgeschätzt zu können, schlug er vor, Symptome nicht aufgrund des Vorkommens, sondern aufgrund von Objektivität, Dauer, Intensität, Paradoxie oder sonstiger Besonderheiten auszuwählen, mit anderen Worten: charakteristische Symptome herauszufiltern und zu gewichten (65;85).

Genau dies haben wir in dieser Arzneimittelprüfung getan. Das Vorschalten der qualitativen Analyse und die Selektion stark individualisierter, charakteristischer Symptome zielte darauf ab „Hintergrundrauschen“ herauszufiltern. Dies ist uns aber nicht gelungen, sodass unser Ergebnis die Hypothese nicht stützt.

Für die Hypothese, Noceboeffekt plus spezifische Wirksamkeit, sprechen wiederum die Ergebnisse der neueren Arzneimittelprüfungen (siehe Kapitel 7.7) von Walach und Möllinger, bei denen ein homöopathischer Experte (Materia-Medica-Experte), verblindet hinsichtlich der Allokation, die Symptome in mittelspezifisch und unspezifisch ordnet. Die Autoren diskutieren, dass mit diesem neuen Studiendesign Arzneisignale besser von Noceborauschen zu trennen sind, und sie somit zeigen konnten, dass homöopathische Mittel anders wirken als Nocebo. Das die Ergebnisse

umso eindeutiger ausfielen, je bekannter die geprüfte Arznei war, unterstützt ihre These. Dafür muss aber das geprüfte Arzneimittel gut bekannt sein, denn nur dann kann die abschließende Zuordnung der Prüfsymptome durch einen homöopathischen Experten erfolgen. Für Prüfungen neuer, noch unbekannter homöopathischer Arzneien ist diese Methode nicht anwendbar.

Sollte diese Hypothese zutreffen, müsste die Homöopathie andere, noch subtilere Kriterien für die Unterscheidung von Prüf- und Nocebo-Symptomen entwickeln.

3. Spezifische Effekte in beiden Gruppen beruhen auf nicht-lokalen Effekten .

Walach und Milgrom diskutieren, ob sich in dem System Homöopathie Hinweiszeichen einer, zumindest parallel zur lokalen Signalübertragung stattfindenden, nicht-lokalen Signalübertragung finden (70;72;72-74). Bei einer nicht-lokalen Signalübertragung verhalten sich Systemelemente korreliert, ohne dass Signale zwischen diesen Elementen ausgetauscht werden, man spricht auch von einer „nicht-lokalen Korrelation“.

Diese basiert auf folgende Annahmen:

- dass hochpotenzierte Arzneien eine spezifische Wirksamkeit zeigen
- dass in HAMP Symptome die hochspezifisch für das Arzneimittel sind auch in der Placebogruppe auftreten
- dass es regelmäßig Probleme bei der Reproduktion von zuvor erfolgreich verlaufenen Studien gibt (86)

Walach sieht den Verknüpfungspunkt zur Quantenmechanik in deren Erkenntnis, dass Materie auf einer grundlegenden Ebene verschränkt ist durch komplementäre Größen. In der von ihm formulierten schwachen Version der Quantentheorie postuliert er, dass Verschränkungen nicht nur im quantenmechanischen System auftreten, sondern auch für andere Systemen relevant sind.

In der Homöopathie sieht er eine zweifache Verschränkung in der sich Systemelemente korreliert verhalten, ohne dass Signale zwischen den Elementen ausgetauscht werden.

1. Verschränkung zwischen dem hochverdünnten Arzneimittel und der ursprünglichen Ausgangssubstanz (homöopathischer Zubereitungsprozess, Potenzierung)

2. Verschränkung zwischen den individuellen Symptomen des Patienten und jenen Symptomen, die der Arzneistoff nach homöopathischer Lesart bei einem Gesunden auslöst (Ähnlichkeitsprinzip)

Durch die Verbindung dieser beiden Elemente, entsteht eine Situation der doppelten Verschränkung, wenn zudem noch ein schwaches lokales Signal vorhanden ist, vielleicht durch molekulare Reste der Ausgangssubstanz, könnte dies ein generalisiertes Beispiel der Teleportation sein innerhalb der Quantenmechanik (das lokale Signal dient bei der Quantum Teleportation zur Kodierung, der verschränkte Zustand wird zur Signalübertragung benutzt).

Dies sind theoretische Überlegungen, experimentelle Belege für diese Behauptung gibt es nicht und möglicherweise ist ein direkter experimenteller Nachweis für die Existenz solcher Phänomene auch nicht zu führen, da experimentelle Nachweise immer auch voraussetzen, dass Elemente stabil sind, isolierbar und replizierbar. Im Grunde setzen Experimente kausale Strukturen voraus, die es per definitionem in solchen Systemen eben gerade nicht gibt (87).

Sollte in der Homöopathie ein nicht-lokales Prinzip wirken, entsprechend der Hypothese von Walach und Milgrom, würde sich grundlegend die Frage stellen, inwieweit Testverfahren, die einen lokalen Wirkungsmechanismus voraussetzen, für die Erforschung der Homöopathie geeignet sind.

8.10 Schlussfolgerung

Die Verbindung von qualitativen und quantitativen Methoden für den primären Endpunkt erbrachte keinen signifikanten Unterschied zwischen der Anzahl charakteristischer Symptome unter *Okoubaka aubrevillei* bzw. Placebo. Das homöopathische Arzneimittel *Okoubaka aubrevillei* war somit von Placebo nicht zu unterscheiden. Nicht nur die Häufigkeit und Differenziertheit charakteristischer Symptome in der Placebogruppe, sondern auch das Auftreten arzneimittelspezifischer Symptome unter Placebo wirft Fragen auf.

Der Nocebo Effekt könnte eine plausible Erklärung für die meisten Phänomene sein, die in dieser Studie beobachtet wurden. Sofern die Ergebnisse dieser Studie generalisierbar sind, stellt sich die Frage, wie in Zukunft mit Symptomen unter Placebo umgegangen wird und wie in diesem Kontext homöopathische Prüfsymptome gewertet werden können.

9 Zusammenfassung

Homöopathische Arzneimittelprüfungen (HAMP) sind ein Grundpfeiler der Homöopathie und Voraussetzung für die Anwendung des Simile-Prinzips.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu prüfen, ob gesunden Probanden nach Einnahme von homöopathischen Hochpotenzen arzneispezifische Symptome und Befindlichkeitsveränderungen entwickeln, die sich von den Symptomen unter Einnahme eines Placebos unterscheiden.

Die vorliegende Studie wurde als randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische klinische Prüfung der Phase 1 mit einem Mixed-Methods-Design (Kombination qualitativer und quantitativer Methoden) durchgeführt, sie dauerte 4 Wochen, bestehend aus einer 1-wöchigen Run-in-Phase (Baseline), 5-tägigen Interventions-Phase und 16-tägigen Nachbeobachtungs-Phase. Verblindet waren die Probanden und Prüfarzte in Bezug auf die Allokation zur Prüfarznei und Placebo und bezüglich der Identität der Prüfarznei.

Probanden in der Interventionsgruppe erhielten *Okoubaka aubrevillei* als Globuli in der Potenz C12, Probanden in der Placebo-Gruppe erhielten Globuli aus nicht potenziertes Saccharose, optisch und geschmacklich identisch mit der Prüfarznei.

Das Einnahmeschema war 5x5 Globuli pro Tag, maximal 5 Tage lang. Erfassungsdokument war ein semistrukturiertes digitales online geführtes Symptomentagebuch, in welchem die Probanden während der Intervention ihre Symptome dokumentierten.

Primärer Endpunkt der Studie war die Differenz der Anzahl vordefinierter charakteristischer Symptome, die unter der homöopathischen Arznei *Okoubaka aubrevillei* und unter Placebo auftraten. Die Identifikation von charakteristischen Symptomen erfolgte mittels qualitativer Inhaltsanalyse.

Sekundäre Endpunkte waren die qualitativen Unterschiede der Symptomenprofile von Verum und Placebo, sowie die Anzahl der Prüfsymptome insgesamt unter der Prüfarznei und Placebo.

Für die quantitative Auswertung wurden die Daten (Anzahl der Symptome) in einer Intention-to-treat-Analyse an ein univariates Kovarianzanalysemodell (ANCOVA) angelegt, in dem die Gruppe, die Erwartungshaltung und die Anzahl der

dokumentierten Symptome in der Run-In-Phase als Einflussvariablen modelliert wurden.

31 Probanden (19 *Okoubaka* und 12 Placebo) wurden in die Studie eingeschlossen, davon wurden die Datensätze von 29 Probanden analysiert und ausgewertet.

Das Ergebnis des primären Endpunktes (Anzahl charakteristischer Symptome) ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Interventionsgruppe (Mittelwert \pm Standardabweichung $5,4 \pm 6,0$) und der Kontrollgruppe (Mittelwert \pm Standardabweichung $4,9 \pm 5,6$). Der Gruppenunterschied (Odds-Ratio) für das Auftreten eines charakteristischen Symptoms betrug 1,11 (95% Konfidenzintervall: 0,40 bis 3,05, $p=0,843$).

Frauen und Probanden die sich vorab als sehr reaktionsfähig in Bezug auf Homöopathika eingestuft hatten, beschrieben auch deutlich mehr Symptome unabhängig ob sie der Verum- oder Placebo-Gruppe zugeteilt waren.

Die qualitative Auswertung erfolgte durch zwei unabhängige homöopathische Experten, die eine Interrater-Reliabilität Cohens Kappa von 0,69 (95%-Konfidenzintervall: 0,62 bis 0,76) erreichten und damit nur knapp unterhalb des im Vorfeld als Gütekriterium festgelegten Wertes von 0,7 lagen.

Im qualitativen Vergleich der charakteristischen Symptome zeigten sich ebenfalls keine eindeutigen Gruppen-Unterschiede.

Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass es für den primären Endpunkt keinen signifikanten Unterschied zwischen der Anzahl charakteristischer Symptome unter *Okoubaka aubrevillei* C12 bzw. Placebo gab. Der Nocebo-Effekt könnte eine plausible Erklärung für einige Phänomene sein, die in dieser Studie beobachtet wurden.

10 Danksagung

Allen voran gilt mein besonderer Dank Dr. Michael Teut für sein enormes persönliches Engagement, die inspirierende Zusammenarbeit und die vorbildliche Betreuung. Ein weiterer großer Dank gilt Frau Prof. Dr. Claudia M. Witt, die diese Studie von Anfang an uneingeschränkt unterstützt hat und uns stets mit Rat zur Seite stand.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Iris Bartsch, Beatrice Eden, Katja Wruck und Dörthe Gaettens, aus dem Studienbüro, für die große Hilfe in so vielerlei Hinsicht, die Zusammenarbeit mit ihnen hat sehr viel Freude gemacht.

Ein besonderer Dank gebührt der Karl und Veronica-Carstens-Stiftung, die mich im Rahmen eines Promotionsstipendiums gefördert hat, unter ihnen Frau Dipl. biol. Beate Stock-Schröer für die Betreuung sowie Dipl. stat. Rainer Lüttke für die statistische Analyse und kompetente Beratung.

Ein weiterer Dank gilt Jörn Dahler, der mich unerwartet immer mal wieder mit Texten und Anregungen versorgte, und allen Prüfärzten für die freundliche und unkomplizierte Zusammenarbeit.

Danken möchte ich auch meinen Freundinnen Eva Gutschke, Julia Kelemen und Annika Breininger. Aus den regelmäßigen intensiven Auseinandersetzungen mit der Homöopathie ist eine nun bald 10 Jahre währende Freundschaft gewachsen.

Zu guter Letzt gilt mein tiefer Dank meiner Mutter, nicht nur für das mühevoll Korrekturlesen dieser Arbeit, sondern für ihr Vertrauen und ihre bedingungslose Unterstützung, nachdem ich mich spät nochmal entschieden habe Medizin zu studieren.

11 Literaturliste

- (1) Hahnemann S. Journal der practischen Arzneykunde und Wundarzneykunst Bd.2. Berlin: Christoph Wilhelm Hufeland; 1796.
- (2) Jütte R. Samuel Hahnemann Begründer der Homöopathie. Originalausgabe ed. München: Deutscher Taschenbuch Verlag GmbH & Co. KG; 2005.
- (3) Lochbrunner B. Der Chinarindenversuch von Samuel Hahnemann (1790). Seine Folgen und seine Bedeutung für die Homöopathie. Ulm: Medizinische Universität Ulm; 2006.
- (4) Teut M, Dahler J, Lucae C, Koch U. Kursbuch Homöopathie. 1. Auflage ed. München: Elsevier GmbH München; 2008.
- (5) Wehmeyer A, Heger M, Riley D. Homöopathische Arzneimittelpfungen Grundlagen und Praxis. Wiener klinische Wochenschrift 1996;108:654-63.
- (6) Walach H. Methoden der Homöopathischen Arzneimittelprüfung Teil 1: Historische Entwicklung und Stand der Forschung. In: Bühring M, Kemper F, editors. Naturheilverfahren und Unkonventionelle Medizinische Richtungen. Bd 4 ed. Berlin/Heidelberg: Springer; 1999.
- (7) Sherr J. Die homöopathische Arzneimittelprüfung Dynamik und Methode. Rösrath: Fagus-Verlag; 1998.
- (8) Walach H. Wissenschaftliche Untersuchungen zur Homöopathie. Essen: KVC Verlag - Karl und Veronca Carstens-Stiftung; 2000.
- (9) Walach H, Sherr J, Schneider R, Shabi R, Bond A, Rieberer G. Homeopathic proving symptoms: result of a local, non-local, or placebo process? A blinded, placebo-controlled pilot study. Homeopathy 2004;93:179-85.
- (10) Mollinger H, Schneider R, Walach H. Homeopathic pathogenetic trials produce specific symptoms different from placebo. Forsch Komplementmed 2009 April;16(2):105-10.
- (11) Walach H, Kösters H, Henning T, Haag G. The effects of homeopathic belladonna 30 CH in healthy volunteers - a randomised double blind experiment. Journal of Psychosomatic Research 2001;50:155-60.
- (12) Möllinger H, Schneider R, Löffel M, Walach H. A double-blind, randomized, homeopathic pathogenetic trial wit healthy persons: comparing two high potencies. Forsch Komplementmed 2004;11:274-80.
- (13) Dantas F, Fisher P, Walach H, Wieland F. A systematic review of the quality of homeopathic pathogenetic trials published from 1945 to 1995. Homeopathy 2007;(96):4-16.

- (14) European Comittee for Homeopathy (ECH). Homeopathic drug proving guidelines. Brüssel: European Committee for Homeopathy; 2004.
- (15) Bekanntmachung über die Zulassung, Nachzulassung und Registrierung von Arzneimitteln (Empfehlungen der Kommission D nach § 25 Abs. 6 und 7 des Arzneimittelgesetzes zur Planung und Durchführung homöopathischer Arzneimittelprüfungen. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte; 1998.
- (16) Teut M, Hirschberg U, Elies MK, Lüdke R, Albrecht H, Dahler J et al. Arzneirechtlicher Status und Organisation Homöopathischer Arzneimittelprüfungen in Deutschland. Forsch Komplementmed 2011;18 (2):91-6:1-6.
- (17) DZVhÄ Consensus 1998 - 2000 Homöopathische Arzneimittelprüfungen. Köthen (Anhalt): Schriftenreihe des Europäischen Instituts für Homöopathie (InHom); 2002.
- (18) Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG). http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/amg_1976/gesamt.pdf; 2005 Dec 12.
- (19) ICH Topic E6 (R1) Guideline for Good Clinical Practice. London: Emea European Medicines Agency; 2006.
- (20) Kent J. Zur Theorie der Homöopathie J.T.Kents Vorlesungen über Hahnemanns Organon. 2 ed. Leer: Verlag Grundlagen und Praxis; 1979.
- (21) Jütte R. Geschichte der Alternativen Medizin. Von der Volksmedizin zu der unkonventionellen Therapie von heute. München: C.H.Beck Verlag; 1996.
- (22) Wieland F. Homöopathische Arzneimittelprüfungen. Stuttgart: Karl F. Haug Verlag; 2003.
- (23) von Haller A. Pharmacopoea helvetica Basiliensis. Basel: 1771.
- (24) Hahnemann S. Organon der Heilkunst. 6. Auflage Elektronische Ausgabe in PDF-Format Version 1 ed. Göttingen: Ulrich Burgdorf Verlag; 2001.
- (25) Walach H. Methoden der Homöopathischen Arzneimittelprüfung Teil 1: Historische Entwicklung und Stand der Forschung. In: Bühring M, Kemper F, editors. Naturheilverfahren und Unkonventionelle Medizinische Richtungen. Bd 4 ed. Berlin/Heidelberg: Springer; 2005.
- (26) Österreichisches Biographisches Lexikon 1815-1950. 2. Auflage - online ed. Wien: Verlag der österreichischen Akademie der Wissenschaften; 2003.
- (27) Kent J. New Remedies. Settl Dey and Co; 1973.
- (28) Bellows P. The Test Drug-Proving of the "O.O.&L.Society". Boston: O.O.&L.Society; 1906.

- (29) Bleul G. Weiterbildung Homöopathie. 2.Auflage ed. Bleul, G; 2008.
- (30) Wischner M. Kleine Geschichte der Homöopathie. KVC Verlag; 2004.
- (31) Donner, F. Bemerkungen zu der Überprüfung der Homöopathie durch das Reichsgesundheitsamt 1936 bis 1939. Stuttgart: Homöopathie-Archiv des Instituts für Geschichte der Medizin der Robert Bosch Stiftung; 1966.
- (32) Mezger J. Über meine Erfahrung mit Arzneimittelprüfungen Rückblick und Ausblick. Allgemeine Homöopathische Zeitung 4, 138-145. 1974. Stuttgart, Haug.
Ref Type: Magazine Article
- (33) Mezger J. Über meine Erfahrung mit Arzneimittelprüfungen Rückblick und Ausblick; Fortsetzung. Allgemeine Homöopathische Zeitung 6, 233-237. 1974. Stuttgart, Haug.
Ref Type: Magazine Article
- (34) Über meine Erfahrung mit Arzneimittelprüfungen Rückblick und Ausblick; Fortsetzung. Allgemeine Homöopathische Zeitung 5, 185-192. 1974. Stuttgart, Haug.
Ref Type: Magazine Article
- (35) Riley D. Homöopathische Arzneimittelprüfungen - Grundlagen und Praxis -. Homint R & D Newsletter 1, 3-14. 1996. München, Elsevier.
Ref Type: Magazine Article
- (36) Walach H. Does highly diluted Homeopathic Drug act as a Placebo in healthy volunteers? Experimental study of Belladonna 30C in double-blind crossover design - a pilot study. Journal of Psychosomatic Research 1993;37 No.8:851-60.
- (37) Walach H, Möllinger H, Sherr J, Schneider R. Homeopathic pathogenic trials produce more specific than non-specific symptoms: results from two double-blind placebo controlled trials. Journal of Psychopharmacology 2008;22 (5):543-52.
- (38) Piltan D, Rist L, Simmoes-Wüst A. Test of homeopathic dilution of Aconitum napellus. A clinical, randomized, double-blind, controlled crossover study in healthy volunteers. Forsch Komplementmed 2009;16:168-73.
- (39) Möllinger H, Schneider R, Walach H. Homeopathic pathogenetic trials produce specific symptoms different from placebo. Forsch Komplementmed 2009 April;16(2):105-10.
- (40) Homeopathic Proving Guidelines Harmonised by LMHI and ECH. LMHI and ECH; 2014 May.
- (41) Machanda RK. Proceedings of interactive meet on harmonisation of drug proving programm. Indian Journal of Research on Homeopathy 2014 January;8(1):46-66.

- (42) Keay W, Onochie C, Stanfield D. Nigerian trees. Ibadan: Nigerian National Press; 1964.
- (43) Hardie A. Okoubaka - a rare juju tree. The Nigerian field 1963;28:70-2.
- (44) Veenendaal E, Abebrese I, Walsh M. Root hemiparasitism in a West African rainforest tree Okoubaka aubrevillei (Santalaceae). New Phytologist 134, 487-498. 1996.
Ref Type: Journal (Full)
- (45) Kunst M. Okoubaka, ein neues hmöopathisches Arzneimittel. Allgemeine Homöopathische Zeitung 3, 116-121. 1972. Stuttgart, Karl F. Haug Verlag.
Ref Type: Magazine Article
- (46) Jedwilat S, Heinze W. Erfahrungsbericht über die Anwendung von Okoubaka bei schweren, durch Enterotoxine ausgelöste Diarrhoen des Pferdes. Tierärztliche Umschau 51, 534-541. 1996. Konstanz, Terra-Verlag GmbH.
Ref Type: Magazine Article
- (47) Carstens V. Schriften von Frau Dr.Med.Carstens zu Okoubaka. Okoubaka - Medizin aus Afrika.Essen: Natur und Medizin E.V.; 2008. p. 93-108.
- (48) Idu M, Onyibe H. Medicinal Plants of Edo State, Nigeria. Research Journal of Medicinal Plant 1, 32-41. 2007.
Ref Type: Journal (Full)
- (49) Wagner H, Kreutzkamp B, Jurcic K. Inhaltsstoffe und Pharmakologie der Okoubaka aubrevillei-Rinde. Planta Medica , 404-407. 1985.
Ref Type: Journal (Full)
- (50) Gerbstoffe. Pharmawiki 2013;Available from: URL:
<http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Gerbstoffe>
- (51) Schlüren E. Okoubaka Aubrevillei Ein klinischer Erfahrungsbericht. Allgemeine Homöopathische Zeitung 3, 225-231. 1991. Stuttgart, Karl F. Haug Verlag.
Ref Type: Magazine Article
- (52) Elsholz I. Okoubaka ein beachtenswertes homöopathisches Arzneimittel. Tierärztliche Umschau 1992;47:202-8.
- (53) Jedwilat S, Heinze W. Erfahrungsbericht über die Anwendung von Okoubaka bei schweren, durch Enterotoxine ausgelöste Diarrhoen des Pferdes. Tierärztliche Umschau 51, 534-541. 1996. Konstanz, Terra-Verlag GmbH.
Ref Type: Magazine Article
- (54) Kähler A. Okoubaka in homöopathischer Verdünnung bei Toxinbelastungen von Milchkühen. Spektrum 17, 22-24. 3. Stuttgart, MVS Medizinverlage Stuttgart GmbH & Co.KG.
Ref Type: Magazine Article

- (55) Boericke W. Homöopathische Mittel und ihre Wirkungen Materia medica und Repertorium. 9., überarbeitete Auflage ed. Leer: Grundlagen & Praxisverlag; 2008.
- (56) Schroyens F. 1001 kleine Arzneimittel extrahiert aus Synthesis 6. Erzabtei St.Ottilien: EOS Verlag; 1995.
- (57) Riley D. Materia Medica of New and Old Homeopathic Medicines. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag GmbH; 2012.
- (58) Wischner M. Organon-Kommentar Eine Einführung in Samuel Hahnemanns Organon der Heilkunst. Essen: KVC Verlag; 2001.
- (59) Rubin D. Multiple Imputations for Nonresponse in Surveys. New York: John Wiley & Sons, Inc.; 1987.
- (60) Ulich D, Haußer P, Mayring P, Strehmel P, Kandler MuDB. Psychologie der Krisenbewältigung. Eine Längsschnittuntersuchung mit arbeitslosen Lehrern. 8 ed. Weinheim: Beltz Verlag; 1985.
- (61) Mayring P. Qualitative Inhaltsanalyse. Grundlagen und Technik. Weinheim: Deutscher Studien Verlag; 2000.
- (62) Mayring P. Qualitative Inhaltsanalyse (28 Absätze). Forum Qualitative Sozialforschung/Forum: Qualitative Social Research (Online Journal) 2000;1-10.
- (63) Evans M. Meditative Provings Notes on the Meditative Provings of New Remedies. The Rose Press; 2005.
- (64) Boericke W. Homöopathische Mittel und ihre Wirkungen Materia Medica und Repertorium. 9., überarbeitete Auflage ed. Leer: Grundlagen & Praxisverlag; 2008.
- (65) Bayr G. Aktuelle Probleme der homöopathischen Arzneimittelprüfung. Allgemeine Homöopathische Zeitung 1982;6:229-39.
- (66) Stübler M. Die Arzneimittelprüfung am gesunden Menschen. Geschichte und Aufbau der heutigen Prüfungsmethoden in der Homöopathie. Deutsche Apotheker Zeitung 1986;126:575-8.
- (67) Klosterhalfen S, Kellermann S, Braun S, Kowalski A. Gender and the nocebo response following conditioning and expectancy. Journal of Psychosomatic Research 2009;66:323-8.
- (68) Häuser W, Hansen E, Enck P. Nocebophänomene in der Medizin: Bedeutung im klinischen Alltag. Deutsches Ärzteblatt 2012;109:459-65.
- (69) Möllinger H, Schneider R, Walach H. Homeopathic pathogenetic trials produce specific symptoms different from placebo. Forsch Komplementmed 2009;16:105-10.

- (70) Walach H. Entanglement Model of Homeopathy as an Example of Generalized Entanglement Predicted By Weak Quantum Theory. *Forschende Komplementärmedizin Klassische Naturheilkunde*, 2003;10:192-200.
- (71) Walach H. Magic of Signs: A Nonlocal Interpretation of Homeopathy. *Journal of Scientific Exploration* 1999;13(2):291-315.
- (72) Walach H. Generalized Entanglement: A New Theoretical Model for Understanding the Effects of Complementary and Alternative Medicine. *The Journal of alternative and complementary medicine* 2005;11(3):549-59.
- (73) Milgrom LR. Patient-practitioner-remedy (PPR) entanglement. Part 1: a qualitative, non-local metaphor for homeopathy based on quantum theory. *Homeopathy* 2002;Jg 91,Ausgabe 4:239-48.
- (74) Milgrom LR. Are Randomized Controlled Trials (RCTs) Redundant for Testing the Efficacy of Homeopathy? A Critique of RCT Methodology Based on Entanglement Theory. *Journal of Alternative and Complementary Medicine* 2005;11:831-8.
- (75) Shah, J. Effect of Orally Administered Potentized Capsaicin and Dihydrocapsaicin in Humans: A Homeopathic Pathogenetic Trial. *Forsch Komplementmed* 2014 June 18;21:172-7.
- (76) Kennedy W. The nocebo reaction. *Med World* 1961;95:203-5.
- (77) *Placebo in der Medizin*. Bundesärztekammer; 2010.
- (78) Chvetzoff G, Tannock IF. Placebo effects in oncology. *Journal of the National Cancer Institute* 2010;95:19-29.
- (79) Mitsikostas D, Mantonakis L, Chalarakis N. Nocebo is the enemy, not placebo. A meta-analysis of reported side effects after placebo treatment in headaches. *Cephalalgia* 2010 October;31:550-61.
- (80) Link J, Haggard R, Kimberly K, Forrer D. Placebo/Nocebo Symptom Reporting in a Sham Herbal Supplement Trial. *Evaluation & The Health Professions* 2006 December;29:394-406.
- (81) Crichton F, Dodd G, Schmid G, Gamble G, Petrie J. Can Expectations Produce Symptoms From Infrasound Associated With Wind Turbines. *Health Psychology* 2013;1-5.
- (82) Cocco G. Erectile Dysfunction after Therapy with Metoprolol: The Hawthorne Effect. *Cardiology* 2009;112:174-7.
- (83) Rief W, Nestoriuc Y, von Liliebfeld-Toad A, Dogan I. Differences in Adverse Effect Reporting in Placebo Groups in SSRI and Tricyclic Antidepressant Trials: A systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Saf* 2009;32 (11):1041-56.
- (84) Baethge C. Nocebo. Die dunkle Seite der menschlichen Einbildungskraft. *Deutsches Ärzteblatt* 2013 October 11;41:1681-2.

- (85) Bayr G. A model for homeopathic drug test including statistical analysis. British Homeopathic Journal 1986;75:80-8.
- (86) Walach H, Haeusler W, Lowes T. Reflexionen zum Ergebnis der Münchener Kopfschmerzstudie. Allgemeine Homöopathische Zeitung 2005;241:130-5.
- (87) Walach, H. Generalisierte Quantentheorie. 2014.

12 Eidessattliche Versicherung

„Ich, Ute Hirschberg, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Randomisierte multizentrische Studie zum Auftreten arzneispezifischer Effekte in einer homöopathischen Arzneimittelprüfung* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik und Resultaten entsprechen den „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Ute Hirschberg hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Hirschberg U, Dahler J, Teut M. Homöopathische Arzneimittelprüfung von Okoubaka aubrevillei. Zeitschrift für klassische Homöopathie 06/2015; 59 (02): 94.101.

Beitrag im Einzelnen: eigenständige Manuskripterstellung, Literaturrecherche, Mitwirkung bei der Auswertung der Ergebnisse und Diskussion (60 Prozent)

Publikation 2: Teut M, Dahler J, Hirschberg U, Luedtke R, Albrecht H, Witt CM. Homeopathic drug proving of Okoubaka aubrevillei: a randomised placebo-controlled trial. Trials. 2013 Apr 5;14(1):96

Beitrag im Einzelnen: Literaturrecherche, Erstellung des Studienprotokolls, Mitwirkung bei der qualitativen Auswertung der Ergebnisse und Diskussion (30 Prozent)

Publikation 3: Teut M, Hirschberg U, Elies MK, Lüdtkke R, Albrecht H, Dahler J, Schnegg C, Witt CM: Arzneirechtlicher Status und Organisation homöopathischer Arzneimittelprüfungen in Deutschland. Forsch Komplementmed. 2011;18(2):91-96

Beitrag im Einzelnen: Planung der Studie, Erstellung des Studienprotokolls (20 Prozent)

Publikation 4: Teut M, Hirschberg U, Lüdtkke R, Schnegg C, Dahler J, Albrecht H, Witt CM: Protocol for a phase 1 homeopathic drug proving trial. Trials 07/2010; 11(1):80.

Beitrag im Einzelnen: Planung der Studie, Erstellung des Studienprotokolls, Literaturrecherche, Mitwirkung bei der qualitativen Auswertung der Ergebnisse und Diskussion (50 Prozent)

Unterschrift der Doktorandin

13 Curriculum Vitae

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

14 Publikationsliste

Hirschberg U, Dahler J, Teut M. Homöopathische Arzneimittelprüfung von Okoubaka aubrevillei. Zeitschrift für klassische Homöopathie 06/2015; 59 (02): 94.101.

Teut M, Dahler J, Hirschberg U, Luedtke R, Albrecht H, Witt CM. Homeopathic drug proving of Okoubaka aubrevillei: a randomised placebo-controlled trial. Trials. 2013 Apr 5;14(1):96

Teut M, Hirschberg U, Elies MK, Lüdtker R, Albrecht H, Dahler J, Schnegg C, Witt CM: Arzneirechtlicher Status und Organisation homöopathischer Arzneimittelprüfungen in Deutschland. Forsch Komplementmed. 2011;18(2):91-96

Teut M, Hirschberg U, Lüdtker R, Schnegg C, Dahler J, Albrecht H, Witt CM: Protocol for a phase 1 homeopathic drug proving trial. Trials 07/2010; 11(1):80.

15 Anhang

15.1 Liste charakteristischer Symptome und Prüfsymptome

Es handelt sich soweit als möglich um die Original-Texte der Probanden und Prüfarzte, wie sie während der Prüfung in das digitale Symptomentagebuch eingegeben wurden. Im Fall von mehrtägig auftretenden Symptomen, wurden die Berichte der Verständlichkeit halber zusammengefasst.

Die Einträge wurden auf Rechtschreibung und Verständlichkeit korrigiert.

Hinweise zur Kodierung

6-1-A [Probandencode]: Gemüt [Organsystem]: 10, 11, 12, 15, 19 [Tage, an denen das Symptom auftrat]

Abkürzungen

< = Aggravation, Verschlechterung, Modalitäten, unter denen Symptome klinisch verschlechtert empfunden werden.

> = Amelioration, Verbesserung, Modalitäten, unter denen Symptome klinisch gebessert empfunden werden. HAMS-V-Studie Synopsis

15.2 Symptome in der Interventionsgruppe (Okoubaka aubrevillei C12)

Gemüt

Charakteristische Symptome

2-3-A: Gemüt: 19, 20: Verwirrung, Kopf wie in Watte, gedämpft, Orientierungslosigkeit, großes Schwächegefühl. Kann keine klaren Gedanken fassen. Abgrenzung schwierig, Ausrichtung der Konzentration schwierig. Verlangen nach Rückzug. Im Wechsel mit Zuständen hoher Grundspannung, klarer Blick auf sich und Beziehung.

8-1-B: Gemüt: 13, 14, 16, 19, 23: Gefühl von Einsamkeit und Orientierungslosigkeit, fühlt sich klein. Hilflosigkeit, Überforderung. Unzufrieden mit sich, fehlende Motivation. Traurig deshalb. Innerer Widerstand gegen Arbeit oder geistige

Anstrengung. Morgens fällt Aufstehen schwer, kommt schwer in die Gänge, möchte sich wieder im Bett verkriechen, das innere Kind trösten. Traurig und orientierungslos. Zum Teil auch traurig und verärgert. Fühlt sich dissoziativ. Hatte solchen Zustand zuletzt 4 Jahre zuvor im Rahmen einer Depression.

11-2-B: Gemüt: 9, 10, 11, 23, 24: Unkonzentriert, viele Flüchtigkeitsfehler, Wortfindungsstörungen (alles mittelstark bis stark), Gefühl unter einer Glocke zu sein (leichte Ausprägung), stehe neben mir (mittelstark) Überforderungsgefühl (leicht), alles erscheint anstrengend (mittelstark) kann alles nur langsam machen (leicht bis mittelstark). Alles scheint beschwerlich und mühsam (leicht bis mittel), bin verlangsamt (leicht), etwas stoisch, stehe noch neben mir (leicht, deutlich weniger als gestern). Verlangsamt, etwas schwerfällig, verlege Dinge. < morgens, > nachmittags. Sehr müde und schlapp, klagsam, Überforderungsgefühl, möchte meine Ruhe haben, "mich verstecken", Mitteleinname wie "Vergiftung" empfunden. Viel Trauer, viele Tränen. Etwas müde und unkonzentriert, verspreche mich häufig und einige Dinge fallen zu Boden.

13-1-B: Gemüt: 8, 18, 19, 22: Stimmung beim sonst so geliebten Spaziergang weniger froh als sonst, habe mich sehr schwer gefühlt, vor allem in den Beinen, schwunglos. Die Landschaft, die ich sonst so intensiv genieße, machte einen schalen, immer gleichen Eindruck auf mich. Am Nachmittag Auseinandersetzung mit meiner Tochter, dabei war ich strenger als sonst in der letzten Zeit, habe schnell die Geduld verloren. Insgesamt leicht bedrückt, mutlos. Ziemlich verlangsamt und angestrengt wegen Kopfschmerzen. Jede Tätigkeit strengt mich viel mehr an als sonst. Leicht durcheinander, verwechsle Zahlen und merke es gar nicht. Fühlte mich unzulänglich und hatte das Gefühl der Fruchtlosigkeit und der vergeblichen Anstrengung.

14-1-B: Gemüt: 13, 18: Tag 12 nach Salat mit Leinöl und Soja-Sauce, Gefühl wie betrunken, [Supervisor]: Tag 13 kann in einer Seminarrunden den Beiträgen anderer Teilnehmer oft nur schwer folgen (verlangsamtes Verständnis von Zusammenhängen). Betrunken = nicht gut koordinationsfähig, "unruhiger Blick", als bewegten sich die Sachen von alleine, sei vorher schon lange nicht vorgekommen und selten auftretend. Musste bei dem Seminar oft nachfragen, deutlich mehr als sonst üblich für sie. Auffassungsgabe war vermindert, vor allem vormittags, im

Tagesverlauf besser geworden. In der ersten Woche nach der Mitteleinnahme Wahrnehmung von Ordnungsdingen und Dreck verändert. Hat sich aus Schmutz und Unordnung zunächst nichts gemacht.

13-1-B: Gemüt: 11, 12: Meine Stimmung ist sehr gut, seit 2 Tagen fühle ich mich frisch und klar, habe Freude an der Arbeit. Das könnte an den beiden lang ersehnten ersten sonnigen und warmen Tagen des Jahres liegen. Meine Konzentration ist gut, auch körperliche Arbeit geht mir gut von der Hand. Insgesamt bin ich zuversichtlich und ausgeglichen. Bei einem Konzert am Abend großes Wohlbehagen, sehr gute Konzentrationsfähigkeit, trotz recht anspruchsvollem Programm. Verstärkte optische Wahrnehmung, Schwarz-Weiß-Konturen schienen stärker als sonst, um dunklen Gegenstände herum war ein heller Schein wahrnehmbar (bekanntes Symptom, aber stärker als sonst). Insgesamt gute Energie und Stimmung. Namensgedächtnis allerdings noch viel schlechter als gewohnt.

4-1-B: Gemüt: 22: Reizbarkeit, Verlangen auf Dinge einzuschlagen oder Telefon weg zu werfen, im beruflichen Kontext. Überlegt, seinen beruflichen Weg zu ändern.

11-2-B: Gemüt: 8: Gereizte Grundstimmung, möchte meine Ruhe haben. Überforderungsgefühl. Innerer Widerstand gegen Arzneieinnahme.

15-3-B: Gemüt: 11: . Im Umgang mit meinen Kindern teils spontan relativ stark gereizt .

11-2-B. Gemüt: 17: Etwas ungeduldig, Gefühl, Zeit vergeht zu langsam. Herzklopfen beim Reden vor der Gruppe.

15-3-B. Gemüt: 13, 15: Erwachen mit der Wahrnehmung, die obere Körperhälfte wäre schwarz, die untere wäre weiß. Nicht die Haut, sondern das Gefühl des Körpers. Das Erwachen nachts war wegen der Kinder. Beim Erwachen nachts heute früh morgens angenehmes Gefühl, der Kopf wäre wie eine weiße Wolke, offen und frei. Wie ein geöffneter Geist, nicht beunruhigend, leicht. Nach jedem Erwachen in den letzten Nächten immer rasches Wiedereinschlafen ohne Probleme. Dieses nächtliche Erwachen ist ein neues Symptom.

Weitere Prüfsymptome

2-3-B: Gemüt: 10: Verlangen, schnell zu fahren. 12-1-B: Gemüt:12: Besorgte Grundstimmung stärker mittags bis mittlerer Nachmittag. 14-1-B: Gemüt: 23: Geräuschempfindlich /leicht gestresst durch Geräusche. 15-3-B: Freier Bericht: Traumartige Wahrnehmung beim Erwachen nachts.

Kopf

Charakteristische Symptome

2-3-B: Kopf: 8, 10: Kopfschmerzen, Drücken, von außen nach innen, vom Kiefergelenk zu den Schläfen, eher links, < Ruhe.

2-3-B: Kopf: 19, 20, 22: Kopfschmerzen, Kopf wie in Watte, groß wie grenzenlos. Druck auf Nasennebenhöhlen. Stechen auf Orbita-Ebene. Wie auf einer Ebene durch den Kopf. < Niesen, schnelle Bewegungen, Husten, lachen. > Ruhe.

4-1-B: Kopf: 9, 12, 13, 17: Drückende Kopfschmerzen im gesamten Stirnbereich, drückende Übelkeit im Magen. Drückende Kopfschmerzen hinter rechtem Auge (Schnittpunkt rechte Schläfe und höchster Punkt Schädeldecke). Von der Mitte nach frontal. Pulsieren.

5-1-B: Kopf: 10, 11, 12: Kopfschmerzen, frontal, im Schläfenbereich, drückend, leicht pochend. Begleitend Übelkeit und Abgeschlagenheitsgefühl. Kollapsgefühl, Beine zu schwach, sacken zusammen. Kreislaufmäßig fühlte ich mich aber sehr schwach, hatte mehrmals das Gefühl, meine Beine sacken zusammen und ich kollabiere, während ich so extrem müde am Bett der Kreißenden stand und abwartete. Dann konnte ich mich aber immer grad noch halten, oft durch ein Zucken, das durch den ganzen Körper ging und mich wieder aufweckte. > Liegen, Ruhe, Embryostellung, Druck auf Vorderkopf. < Stehen, Gehen.

Begleitend zu Kopfschmerzen Übelkeit und Abgeschlagenheitsgefühl. Übelkeit mit Appetitlosigkeit. < Geruch von Speisen und Kosmetika, Brechreiz, kein Erbrechen, < Stehen, Gehen, aktiv sein. > Ruhe, Liegen, Zusammenziehen.

8-1-B: Kopf: 24, 26: Kopfschmerzen, ausgehend von Nacken und Schläfen, im Kontext einer Erkältung, begleitend Lymphknoten linker Hals/Kieferwinkel geschwollen.

12-1-B: Kopf: 10: Kopfschmerzen, hinter den Augen, wie zu wenig getrunken, möchte Handballen gegen Augen pressen. > Trinken.

13-1-B: Kopf: 22: Kopfschmerzen, rechtsseitig beginnend, über Stirn zum Hinterkopf, drückend. < Bewegung, Licht. Vgl.: 13-1-B: Magen: 21, 22

6-2-B: Kopf: 8, 19: Kopf, als ob benebelt.

14-1-B: Kopf: 21: ab und an dumpfe Kopfschmerzen, fast wie leicht benebelt.

15-3-B: Kopf: 8, 9, 11, 15: Gefühl wie Sog nach unten, auch wie Zug von den Innenseiten der Schädeldecke nach Innen unten, begleitet von Schwindel und Benommenheit, musste mich erst einmal setzen. Danach im Alltag weitergemacht, etwas verwirrt sonst unauffällig. Nach Einnahme Gefühl eines abwärts ziehenden Zuges (wie ein Strudel, aber ohne sich zu drehen). Auch im Kopf diese von der Innenseite der Schädeldecke nach innen unten ziehende Empfindung, begleitet von leichten stetigen Kopfschmerzen in der Mitte des Kopfes.

Zunehmend durch Schließen der Augen, nach vorne unten ziehende Empfindung, stärker beim Ausatmen. Begleitet von leichtem Schwindel. Vgl.: 15-3-B. Gemüt: 13, 15.

Weitere Prüfsymptome

6-2-B: Kopf: 22: Bin jetzt wirklich erkältet, (fiebriger Kopf, schlapp, kratziger Hals, Schluckbeschwerden, wenig Appetit).

14-1-B: Kopf: 11: Kopf nach Schlaf gerötet (sowohl morgens als auch nachmittags).

14-1-B: Kopf: 14: Nach Schrecksituation Nackenschmerzen, krampfartige, im Bereich rechter Kondylus, spontan besser und abends beim Gähnen wiederaufgetreten als eher dumpfer Schmerz im selben Bereich.

14-1-B: Kopf: 16: Hitzige Stirn zeitweise Kopfschmerzen Druckgefühl auf den Schläfen und der Stirn

Augen

Charakteristische Symptome

2-3-B: Augen: 12: Lidränder wund, innerer Augenwinkel, leicht geschwollen.

2-3-B: Augen: 12: Trockenheitsgefühl. Plötzliches Auftreten.

13-1-B: Augen:18: Sandgefühl in Augen, wie kratzend. Müdigkeitsgefühl, als ob zu wenig geschlafen.

14-1-B: 15, 22, 23: Trockenheitsgefühl der Augen, Jucken, Verlangen zu reiben, hilft aber nicht.

13-1-B: Augen: 18, 19, 20, 28: Kein Augenjucken bei allergischer Rhinitis (Birkenpollen).

Ohren

Charakteristische Symptome

2-3-B: Ohren: 10, 12: Abends nässendes, juckendes Exanthem hinter dem rechten Ohr, Stelle von ca. 1 cm Durchmesser, direkt in der Umschlagfalte, am nächsten Morgen weg. Juckendes Exanthem tritt am nächsten Vormittag hinter dem rechten Ohr wieder auf, über den Tag auch hinter dem linken Ohr, vor beiden Ohren und entlang der Mandibula.

Weitere Prüfsymptome

2-3-B: Ohren: 19: Jucken der Gehörgänge.

14-1-B: Ohren: 10: Nachmittags Ohrenschmerz rechts brennend am Anfang des Gehörgangs (hat begonnen nachdem ich einen Patienten hatte, der einen Tumor im rechten Gehörgang hat und verschwand abends, nachdem ich einen deutlich schlimmer erkrankten Patienten behandelt habe).

Nase

Charakteristische Symptome

2-3-B: Freier Bericht: 12: Neurodermis/Pollinosis irgendwie vertraut, aber gerade sehr unerwartet heftig und entwickeln sich sehr schnell, in dieser Lokalisation (Kopfbereich) auch seit ca. 10 Jahren nicht mehr vorgekommen.

2-3-B: Nase: 19: Jucken, klares Sekret, Gefühl der Verstopfung. 2-3-B: Nase: 20: Zäher Schleim, leicht gelblich. > heiße, feucht Luft.

8-1-B: Nase: 18, 20, 21, 31: Nasenschleimhäute trocken, grell-gelber Schleim, klebrig. Nasenbluten.

11-2-B: Nase: 9, 10, 11: Leichter Schnupfen mit gelblich-weißlichem Sekret. Rechtsseitig > links. Fließschnupfen.

14-1-B: Nase, Gesicht, Mund: 15, 16, 17, 21, 22, 23: Fließschnupfen, wässrig bis Gelee-artiges Sekret, klar, tropfenden Nase, morgens Nase verstopft, Nasenlöcher wund, heiß und trocken, heftiges Niesen, kalte Nasenspitze, Geruchsempfindlichkeit. Wundes, heißes Brennen zwischen Mund und Nase (vom Nase putzen). Atme durch den Mund, da Nase meist zu.

13-1-B: Nase: 20: Nasenbluten aus dem linken Nasenloch.

13-1-B: Nase: 19, 20, 28: Heuschnupfen für die Pollenverhältnisse immer noch recht mild. Wenig Niesreiz, kaum Heuschnupfen.

Weitere Prüfsymptome

15-3-B: Nase: 11: Spontanes Niesen, Kitzelgefühl in Nase. 21.09.2011 XXV

Gesicht

Charakteristische Symptome

2-3-B: Gesicht: 12, 15, 19: Exanthem im Gesicht, vor und hinter beiden Ohren.

Hitzegefühl, Wundheit, Rötung, Jucken, Trockenheit, Brennen. < Schweiß, längerfristige Hitze, Berührung, Nässe. > Sonne. Begleitend Jucken in Gehörgängen.

14-1-B: Gesicht: 8, 13, 21, 24: Gerötetes Gesicht, rot und aufgedunsen. < nach Schlaf. Rest des Körpers friert. Trockene Haut.

15-3-B: Gesicht: 17, 18: Ein reizloser erhabener leicht Druck-dolenter Pickel im Bereich des rechten Wangenknochens. Außerdem leichte Schwellung im Bereich der linken äußeren unteren Orbita (laut meiner Frau auch etwas sichtbar, störendes Gefühl dort, wie von "Talgdrüsenanschwellung" in der Tiefe unter der Haut. neuer kleiner Pickel direkt über der Oberlippe, mittig.

Weitere Prüfungssymptome

Keine.

Mund

Charakteristische Symptome

8-1-B: Mund: 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 26, 31: Trockenheitsgefühl, trockener Mund, pelziges Gefühl, Zahneindrücke an Zungenrändern, ab Tag 15 entwickeln sich an der Rachenhinterwand Quaddeln und Bläschen, entzündete Rachenhinterwand. Weißliche Schleimhaut, Zungenbelag. durchzogen von roten Quaddeln. Wundheitsgefühl und Trockenheitsgefühl. Mehrere Quaddeln und Bläschen linsengroß. Leichtes Brennen. < Morgens. > Essen. Am Tag 31: Wie wund, einzelne zarte Gefäße am Gaumen und an der Uvula, rote zarte Schlingellinien, und dazu diese Quaddeln, wieder rot, im Verlauf orange-fleischfarbig verändert, normal rot und weich, wenn es schlimmer wird dann fleischfarbig und fest. [Kommentar: Die Pharyngitis persistiert seit Tag 15 der AMP für weiter 6 Monate.]

10-3-B: Freier Bericht: 9: Der erste Tag nach Medikamenteneinnahme war unauffällig. Etwas befremdlich war die Veränderung des Geschmacks von Milchprodukten. Vor allem Milch und Käse. Es hatte nicht mehr den typischen

Geschmack sondern war eher bitter und schmeckte nicht mehr so gut.

12-1-B: Mund: 8, 18: Geschmack von Speisen haftet lange, häufig schaler Geschmack im Mund, Gefühl als ob Mundgeruch. Könnte ständig die Zähne putzen, hat das Gefühl sie werden nicht sauber. Vermehrter Durst in Verbindung mit fahlem Geschmack im Mund. Trockenheitsgefühl im Mund.

13-1-B: Mund/Empfindungen: 28: Leichtes Brennen der Oberlippe bei Heuschnupfen, trockene Lippen.

Weitere Prüfsymptome

11-2-B: Mund: 10: Prickeln der Zunge.

14-1-B: Mund: 16, 17: Am Rand der Oberlippe ein frischroter Streifen (sieht aus als hätte ich Lippliner benutzt) morgens besonders gut zu sehen, morgens roter Rand, wirkt größer als normal.

15-3-B: Freier Bericht: 15, 17: Was ich seit 5 Tagen unterschlagen habe, sind 2 Aphten an der linken Unterlippe (Innenseite), sie kommen bei mir regelhaft alle 2-3 Wochen vor und sind ein altes Symptom. Die altbekannten Aphten haben an Größe noch zugenommen. [Supervisor]: In der Nachbesprechung erwähnt der Prüfling, dass er zwar des Öfteren Aphten habe, diese jedoch die größten Aphten seines Lebens gewesen seien.

Hals

Charakteristische Symptome

2-3-B: Hals: 19, 20: Wundheitsgefühl, Rachen schmerzhaft. > Trinken von heißem Tee.

6-2-B: Hals: 19, 20, 21: Halsschmerzen, grünlich gelblicher Auswurf, Schleimbrocken, brennend, kratzig, Schluckbeschwerden. Begleitend fiebriger Kopf, wenig Appetit.

8-1-B: Hals: 13, 24, 31: Rot, kratzend, trocken. Linker Hals-Kieferwinkel, Lymphknoten gereizt. < nachmittags, nach Abendbrot. > warmes Essen. Vgl.: 8-1-B: Mund: 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 26.

10-1-B: Freier Bericht: 12: Kratzen im Hals, Rachen.< Schlucken.

11-2-B: Hals: 8, 9, 10: Innerer Hals, Wundheitsgefühl. Prickeln im Gaumen und am Zungengrund.

12-1-B: Hals: 8, 9: Seltsames Gefühl im Gaumen-Rachen-Bereich, entfernt als hätte ich mich erkältet oder vom Kaffee. Nachmittags und abends bitteres Gefühl im Rachen.

14-1-B: Hals: 15, 16, 17, 18, 23: Halsschmerzen, heißes ätzendes Brennen im Hals (Ende Gaumendach bis Beginn Hals), „als wenn brennende Flüssigkeit den Hals herunter rinnt“. Kratzig-raues Gefühl im Hals, als ob der Hals zu eng wäre. Zäher bräunlicher, gallertiger Auswurf.

Weitere Prüfsymptome

15-3-B: 11: Nach Einnahme um 15.30 metallischer Geschmack und Wundheitsgefühl im Rachen, zum Abend hin zunehmend.

Magen

Charakteristische Symptome

4-1-B: Magen: 9: Begleitend zu Kopfschmerzen: eine drückende Übelkeit im Magen, oft begleitet von Appetitlosigkeit, wollte auch nichts trinken, obwohl irgendwie auch Durst. Vgl.: 4-1-B: Kopf: 9, 12, 13, 17.

Vgl.: 5-1-B: Kopf: 10, 11, 12.

8-1-B: Magen: 14, 16, 17, 19, 20, 24, 26: Heute Nacht um 3 Uhr aufgewacht von Übelkeit wie Gastritis, musste aber nicht spucken, Übelkeit kam vom Magen und vom Mittelbauch, war sehr unangenehm. Musste dringend pullern, machte einen

Kamillentee, war aber so müde, dass ich nur 1 Schluck nahm und dann wieder einschlief. Hatte das Gefühl ich müsste was essen, um es zu bessern, aber jeder Gedanke an Essen machte es eher schlimmer, entschied mich, es auszuhalten und hoffte, dass es mit dem Schlaf weggehen würde. Morgens besser, kein Appetit zum Frühstück, dennoch leichtes Amarant-Müsli mit Reisdrink gegessen. Die nächsten Tage Magenverspannung, Druckgefühl auf Magen. > nach Essen. < Abends. Abendessen. Viel Geglucker im Magen-Darm-Trakt nach Frühstück und Abendbrot, aber nicht unangenehm, Winde gehen ab ohne Blähbauch. Rechte Seite, Höhe 10. Rippe, Pulsieren (Puckern), Glucksen wellenartig spontan seit nachmittags insgesamt 10 mal - ist vielleicht auch nicht Magen. Luft geht oben und unten schwer raus. Aufstoßen nach dem Abendessen. (Wie Gastritis? - bin ungeduldig wegen den nervigen Schmerzen und verärgert, will diese Symptome nicht mehr haben, will, dass sie weg gehen). Luft Aufstoßen nach dem Mittag, generell viel Luft, die im Magen- Darm arbeitet, aber ohne Blähbauch (Mittelsymptom). Starke Schmerzen im Magen wie hart, verkrampft, drückend-stechend nach dem Joggen, besserte sich erst nach 1 Stunde mit Kamillentee etwas, blieb aber den ganzen Abend. Heute: Magendruck besser am Morgen, Schmerzen verstärkten sich nach dem Mittagessen (Eierkuchen mit gekochtem Pflaumenkompott und Marmelade), Hirse-Brei am Morgen ganz gut vertragen, ohne Einfluss auf Magen. Am Abend wieder verstärkt Magenschmerzen gegen 17 Uhr (leerer Magen?) und schlimmer nach dem Essen eines kleinen Happens Käse mit Brot an der Bio-Theke. Luft aufstoßen ab und zu, nicht so stark wie gestern.

11-2-B: Freier Bericht: 12: Übelkeit, leicht, schlimmer nach dem Essen.

13-1-B: Magen: 21, 22: Leichte Übelkeit bei Kopfschmerz. Vgl.: 13-1-B: Kopf: 22.

14-1-B: Magen: 11, 14, Übelkeit nach Kaffee, Torte am Nachmittag.

15-1-B: Magen: 11, 17: Hin und wieder leichte Übelkeit (in der Umgebung, Schmerzen in der Magengegend, dumpf drückend, trotzdem Verlangen zu Essen, dieses bessert sich langsam.

Weitere Prüfsymptome

5-1-B: Freier Bericht: 18: Heute Übelkeit beim Autofahren, hatte ich aber lange nicht

Randomisierte multizentrische Studie zum Auftreten arzneispezifischer Effekte in einer homöopathischen Arzneimittelprüfung
mehr), sonst nichts Besonderes.

12-1-B: Magen: 9: Vormittags kaum Hunger trotz kein Frühstück, Mittags schnell gegessen, dadurch aber nicht überladen gefühlt, Spätnachmittag merkwürdiges Hungergefühl, nach einem Teller Suppe vorbei.

14-1-B: Magen: 16: Saures Aufstoßen nachmittags nach kurzem Schlaf und Schokolade.

15-3-B: Magen: 23: Heute eine kleine Menge Rotwein getrunken, im Magen unangenehmes Gefühl, als könnte dieser nicht verdaut werden und bleibe im Magen liegen. Daher nur ein kleines halbes Glas getrunken.

Abdomen

Charakteristische Symptome

2-3-B: Abdomen: 19: Druck von unten, wie Hand um den Magen, wie nach oben geschoben.

15-3-B: Abdomen: 11, 20: Schmerzen im rechten Oberbauch, Faust-großer Ausgangspunkt im Bereich der Gallenblase, drückend, ziehend. > Aufrichten, Sitzen, Strecken. < Gebeugtes Sitzen.

Weitere Prüfsymptome

6-2-B: Abdomen: 23: Ab Dienstagabend leichte Darmunruhe.

8-1-B: Abdomen: 18, 21: Bin schlanker geworden, Hosen seit 2 Tagen weiter, 2 Gürtellöcher mehr zu schnüren - fiel auch der Umgebung auf. (Ursache unklar, anscheinend mehr Energieverbrauch als Nahrungsaufnahme). Winde gehen problemlos ab, besonders morgens nach Bewegung (altes Symptom - ein Zeichen, dass es meinem Bauch gut geht). Viele Blähungen, Harte, empfindliche Dickdarmschlingen den ganzen Tag.

14-1-B: Abdomen: 18: Zweimal kurzzeitig stärkere wellenartige Bauchschmerzen.

14-1-B: Abdomen: 23, 24: Nachmittags unangenehmes, dumpfes Bauchgrummeln.

Rektum

Charakteristische Symptome

11-2-B: Rektum: 23: Morgens einmalig Durchfall: Reichlich breiiger Stuhl, danach sehr schlapp gefühlt mit leichten Darmkrämpfen.

12-1-B: Rektum: 26: Seit Tagen vermutlich Verstopfung mit mehrmals täglich wenig Stuhlgang.

Weitere Prüfsymptome

2-3-B: Rektum: 10, 15: Wundes Gefühl am Anus, wie bei Obstipation, aber ohne Obstipation.

5-1-B: Rektum: 11: Mittags Stuhlgang.

Harnwege

Charakteristische Symptome

11-2-B: Urin: 9, 10, 11, 23: Brennen in der Harnröhre. < Wasserlassen.

Weitere Prüfsymptome

14-1-B: Urin: 11: Häufiger Urinabsatz von kleinen Mengen. 14-1-B: Urin:16: Leicht rötliche Farbe.

Weibliche Geschlechtsorgane

Charakteristische Symptome

2-3-B: Freier Bericht: 20, 22: Abends ihre Regel 1 Woche zu früh bekommen mit

üblichen Regelschmerzen krampfartig, wie Dauerkontraktion retropubisch, die sie nicht kennt. Ist glücklich, dass sie sich so einfach zurückziehen kann, was aber wohl an der Klinik liegt. Übelkeit, krampfartig, wellenartig stärker und schwächer werdend, beginnend 4 Uhr morgens bis jetzt andauernd, Thema einfach Dasein. Den ganzen Tag schläft sie im Bett.

11-2-B: Weibliche Geschlechtsorgane: 10, 11,14, 17: Schwellungsgefühl in beiden Brüsten, rechts > links, mit leichtem intermittierendem Stechen in den Brüsten, Brustwarzen fühlen sich etwas wund und brennend an. Beginn der Regelblutung, mit ca. 2 Tagen verspätet eingesetzt (Zyklus hat 32 Tage gedauert, 29-30 Tage sind bei mir normal). Ansonsten keine Auffälligkeiten.

13-1-B: Weibliche Geschlechtsorgane: 18: Vor der Periode war das sonst übliche Brustspannen etwas weniger spürbar. Auch kam die Menses diesmal ohne längere Schmierblutung, was sonst häufig der Fall ist. Keine Schmerzen oder Beschwerden bei der Blutung (was sonst durchaus vorkommt). Das sonst häufig spürbare Spannen der Mammae vor der Periode blieb aus.

Weitere Prüfsymptome

2-3-B: Weibliche Geschlechtsorgane: 15: Stechen im Unterleib links (in dieser Zyklusphase eher ungewöhnlich).

8-1-B. Weibliche Geschlechtsorgane: 18: Immer noch etwas bräunlicher Schleim, morgens, tagsüber dann nicht mehr (dauert sonst nicht so lange nach der Menstruation).

14-1-B: Weibliche Geschlechtsorgane: 21 (über 3 Tage): Scharfes Stechen in der rechten Brust vormittags, rechte Brust schmerzt ab und an (als würde sich dort punktuell etwas ausdehnen, eher dumpfer Schmerz), feines, spitzes Stechen abends ab und zu in der linken Brust. [Supervisor]: Altes Symptom, ist aktuell eher weniger stark ausgeprägt als sonst. Sonst immer durchgehendes Gefühl, die ganze Brust (= Mamma) betreffend, auch zeitlich kontinuierlicher. Jetzt örtlich und zeitlich punktuell auftretend.

Brust / Atmung / Herz

Charakteristische Symptome

6-2-B: Brust: 23: Vermehrtes Herzklopfen.

8-1-B: Brust/Anmerkungen/Beschwerden: 19: Gestern Abend 20 Uhr ca. 3 mal in 1 Stunde wieder das "Puckern" unter der rechten Seite mehr hinten /ca. Rippenhöhe (10. Rippe) gehabt.

11-2-B: Brust: 8, 9, 10, 11, 12, 14, 17, 18, 23: Konstantes Druck-und Engegefühl auf dem Herz. Deutlich spürbarer Herzschlag wie Pulsieren, Herzklopfen bis zum Hals. Herzfrequenz normal. „Als ob etwas schweres auf der Brust läge“. Leichtes Brennen und Hitzegefühl hinter Sternum. < Kaffee, schwarzer und grüner Tee, Liegen auf linker Seite, emotionale Anspannung, Reden vor einer Gruppe. Atemunabhängige Beschwerden. Viel Seufzen, Atmung durch Herzschwäche erschwert (leicht), Druck auf dem Brustkorb (leicht bis mittelstark). Am Tag 12: Ab Vormittag gefühlt wie bei einem beginnenden grippalen Infekt mit brennenden Muskelschmerzen v.a. im Schulter-Nackebereich; Übelkeit, leicht, schlimmer nach dem Essen; Herzklopfen zwischendurch, leichte Belastungsdyspnoe bei Treppensteigen.

Weitere Prüfsymptome

2-3-B: Atmung: 20: Trockener Husten. 12-1-B: Brust: 9: Angenehmes Gefühl wie Kühle in der Brust.

Rücken

Charakteristische Symptome

8-1-B: Rücken: 24: Starke Verspannung im linken Schulter-Nackebereich bis zum Hals hoch, Schwäche im Rücken in Nierenhöhe und LWS. 21.09.2011 XXXIV

11-2-B: Rücken: 10, 14, 17, 18, 20, 23: Schmerzen im Iliosakralbereich, < Stehen. > Bewegung. Leichte Muskelschmerzen im Schulter-Nackebereich und der

paravertebralen Rückenmuskulatur, teilweise brennend (so stell ich mir Fibromyalgie vor), drückende ileosakrale Schmerzen. < langes Sitzen. > Wärme. Viel Knacken der Wirbelkörper-Gelenke (beim Drehen) dadurch Besserung Muskelschmerzen. Bedürfnis nach Dehnung und Streckung.

11-2-B: Freier Bericht: 12: Ab Vormittag gefühlt, wie beginnender grippaler Infekt mit brennenden Muskelschmerzen v.a. im Schulter-Nackebereich, Übelkeit, leicht, schlimmer nach dem Essen; Herzklopfen zwischendurch, leichte Belastungsdyspnoe bei Treppensteigen.

14-1-B: Rücken: 11, 12, 13, 14: Morgens aus heiterem Himmel (keine blöde Bewegung etc.) heraus Rückenschmerzen Im ersten Moment hat es sich angefühlt, als wenn sich ein kreuzartiges Etwas, ca. 30x 30 cm, an meinen Rücken klammert und meine Bewegungen einschränkt. Ich habe Panik bekommen und musste in diesem Moment auch noch plötzlich auf Toilette und hatte vor Schmerzen echt Mühe dahin zu kommen. Ab diesem Zeitpunkt konnte ich mich nur mühevoll, sehr langsam, vorsichtig und mit Hilfsmitteln (Türrahmen, Tischkanten) aufrichten und bin meist gebückt und krumm, rechts etwas tiefer gebeugt durch die Gegend gelaufen. Schmerz in der Mitte des Rückens (Ende Brustwirbelsäule bis Lendenwirbelsäule). Muskulatur in diesem Bereich besonders rechts verspannt, besser bei Entlastung des rechten Beines, schlechter durch Ruhe (Ruhe und Wärme waren zwar angenehm haben aber nicht geholfen). Besser durch Füße baden im Meer. Besser durch bestimmte Bewegungen. Rückenschmerz schlimmer nach Ruhe (nach Sitzen oder Liegen kann ich erst nicht aufrecht gehen und muss mich durch Aushängen oder bestimmte Bewegungen in die Waagerechte bringen.) Tag 12 und 13: Am Tag 12: Rückenschmerzen ziehen scharf an der Wirbelsäule im Lendenwirbelsäulen-Bereich, bei Bewegung blockartiges, einschränkendes Gefühl. Wenn man nach Aushängen wieder Last auf die Beine und damit auf die Wirbelsäule aufnimmt: Schmerz (wie gequetscht). Rückenschmerzen besser am Meer/ bzw. mit den Füßen in der kalten Ostsee: Wenn ich mich aufgerichtet habe, kann ich nur kurze Schritte gehen und komme nur langsam vorwärts. Am Tag 13: Nach energetischer Behandlung (Therapeutin sagt, sie habe eine "Klammer in meinem Rücken entfernt") kann ich mich auf dem Sitzen heraus schmerzfrei aufrichten und bewegen, der Effekt verliert sich im Tagesverlauf leider wieder etwas. [Supervisor]: Hat am Vortag

bei einer Operation eine ungünstige Körperhaltung über längere Zeit einnehmen müssen, dabei und danach aber nichts gespürt. Morgens noch ohne Beschwerden aufgewacht, hat erst später die Rückenschmerzen bekommen. Schmerz sei eine Mischung aus Druck und Blockade, Schmerz sei von oben nach unten entlang der Wirbelsäule gerichtet, ganz knapp rechts und links neben der Wirbelsäule, dort, wo die Nerven verlaufen. Ganze Muskulatur sei verspannt und auf Druck empfindlich, Ileosakralgelenk empfindlich. Bei der ersten Belastung nach dem Aushängen des Rückens, beim Stehen auf den Füßen mit Gewichtsdruck auf der WS, starker Schmerz. Abends mit Füßen im Meer einige Übungen gemacht, wodurch sich noch vor dem Termin bei einem Physiotherapeuten die Schmerzen um 90% reduziert haben. Der Physiotherapeut habe ihr gesagt, sie sei doch recht beweglich und keine weitreichende Behandlung durchgeführt.

15-3-B: Extremitäten: 27: Am 26.3.10 ziehender Schmerzen, punktuell über dem rechten Ileosakralgelenk, besser durch Druck, Massage und Bewegung. Nach ca. 1 Stunde nachlassend und nicht wieder aufgetreten.

Weitere Prüfsymptome

4-1-B: Rücken: 8: direkt nach Einnahme Spannungsgefühl im Nacken, rechts und links der HWS.

11-2-B: Rücken: 28, 29, 30: Links betonte Ischialgie am Nachmittag unmittelbar nach schwerer Gartenarbeit auftretend, beständiger Schmerz, schlimmer im Sitzen, besser durch Wärme. Hält noch 2 Tage an.

15-3-B: Rücken: 25: Rückenverspannung im Bereich der BWS, ziehendes Gefühl, besser durch Zusammenkrümmen, auch andere Ursachen wie meine neue Arbeitssituation und das Tragen von Lasten in letzter Zeit kommen als Ursachen in Frage.

Extremitäten

Charakteristische Symptome

7-2-B: Freier Bericht: 28, 30: Gestern bei Sportübung Knacken im linken Knie, erst heute Morgen nach dem Aufstehen leichte Kniebeschwerden beim Gehen. Im Laufe

des Tages Besserung, heute Abend keine Beschwerden mehr vorhanden. Ich ertrage es absolut nicht an den Füßen gekitzelt zu werden, das hat heute mein Sohn versucht und fast geheult, weil ich meine Stimme erhoben habe. Das ist er so nicht von mir gewohnt. Gestern zusätzliche Beschwerden im rechten Kniebereich, Innenseite, oberhalb des Kniegelenkes. Auslöser nicht erinnert. Ist aufgefallen, weil ich gestern länger gestanden habe und mir dabei leichte Schwäche mit Druckempfindlichkeit aufgefallen ist.

11-2-B: Extremitäten: 17: Muskelkaterschmerzen in den Waden nach gestrigen Spaziergang (ungewöhnlich, war keine besondere Anstrengung). Vgl.: 11-2-B: Rücken: 12, 17.

12-1-B: Extremitäten:10: Abends beim Aufstehen aus dem Bett kurzer Muskelkrampf in der linken Wade.

13-1-B: Extremitäten: 8, 19, 21, 22, 23: Schweregefühl, beim Gehen schwunglos, schwer. Am Abend gegen 21.30 Uhr Schmerzen der Beine, vom distalen Oberschenkel abwärts, in den Knochen, rechts mehr als links. Fühlt sich an wie nach einer extremen Erschöpfung, Schmerzcharakter ziehend. Weniger stark sind Knie- und Großzehengelenk rechts betroffen. Schmerz trat im Sitzen auf, im Stehen verstärkt, möchte liegen, habe kein Wärmebedürfnis. So etwas habe ich nur ganz selten, viel schwächer, und nur dann, wenn ich sehr müde bin oder nach langem Marsch (beides ist jetzt nicht der Fall). Extrem schwere, müde Beine mit ziehenden Knochenschmerzen. Knochenschmerz am Abend, diesmal vor allem am linken Knie, für ca. 3 h von 19-22 Uhr, drückend, fast Zerschlagenheitsgefühl, wie ich es sonst nur von starker Müdigkeit kannte (die aber nicht bestand). Trat im Sitzen auf, ohne Anstrengung.

13-1-B: Extremitäten: 24: Am rechten Unterarm, nah dem Ellbogen, ein blasses Hämatom ohne erinnertes Trauma, in der Mitte ein derbes, schmerzhaftes Knötchen, das heller ist als das umliegende Gewebe (neues Symptom). Größe des Hämatoms ca. 5 x 3,5 cm, druckschmerzhaft, glatt begrenzt.

14-1-B: Extremitäten: 9: Vorderer Hüftknochen rechts fühlt sich ab abends gequetscht an, als hätte ich eine zu enge Hosen getragen (habe ich aber nicht).

Weitere Prüfsymptome

7-2-B: Körpertemperatur: 11: Direkt nach den ersten beiden morgendlichen Einnahmen kalte Hände zu bekommen.

7-2-B: Freier Bericht: 19: Mit Stechen im Schulterblatt rechts in der Klinik morgens aufgewacht, gegen Abend keine Beschwerden mehr.

8-1-B: Extremitäten: 8: Oberflächliche Venen in beiden Ellenbeugen vermehrt zu sehen, Abknicken in den Armen war ab nachmittags ca. 15 Uhr bis jetzt unangenehm. Gefühl schwer beschreibbar, wie beginnender Venenstau. (Symptom von Waden bekannt, Arme als Ort neu).

8-1-B: Extremitäten: 30: Schmerzen in der rechten Hüfte wie ein Stechen, parallel zu der Halsverschlechterung.

13-1-B: Extremitäten: 11: In der linken Leiste, medial, Schmerzen bei Retroversion des linken Beins während des Gehens, schränkt die Beweglichkeit ein. Nach einigem Gehen (10 min.) Verbesserung der Schmerzen (stärker als sonst).

14-1-B: Rücken: 17: Rechter seitlicher Hüftbereich fühlt sich vergrößert an, Kleidung drückt dort unangenehm.

14-1-B: Extremitäten: 21: Punktueller Stechen an verschiedenen Stellen, abends wie wenn Zecken oder Flöhe über den Körper krabbeln.

15-1-B: Extremitäten: 9: Morgens nach dem Aufwachen 6 Uhr Schmerz in der linken Handfläche als ob etwas stumpf durch die Handfläche gebohrt werden würde. Dauer ca. 20 Sek. Etwas ausstrahlend in Richtung Handgelenk.

Schlaf

Charakteristische Symptome

5-1-B: Schlaf: 11: Schlaf von 0.15 bis ca. 6.00 Uhr, bin müde aufgewacht, konnte aber nicht weiterschlafen. Mittags um 14.15 Uhr habe ich mich nochmals hingelegt,

weil mir so schlecht war und ich auch müde war, konnte aber nur dösen (wegen Kopfschmerzen und Sorgen?).

13-1-B: Schlaf: 24: Seit Beginn der AMP wache ich jede Nacht auf, ganz regelmäßig. Meist schlafe ich dann schnell wieder ein. Diese Regelmäßigkeit ist für mich neu, sonst werde ich nur selten wach. Uhrzeit habe ich leider nicht überprüft, werde das jetzt machen.

Weitere Prüfsymptome

11-2-B: Schlaf: 11: Gestern beim Einschlafen zweimal starkes Zucken des Oberkörpers, davon aufgeschreckt. Am Tag davor war das nur einmal beim Einschlafen aufgetreten. Nachmittags 20 min. geschlafen.

14-1-B: Schlaf: 15: War beim ersten Weckerklingeln hellwach, obwohl es 4.15 Uhr war (für mich ungewöhnlich).

14-1-B: Schlaf: 17: Habe die letzten 2 Tage mehr geschlafen als üblich und wollte morgens nicht aus dem Bett.

15-3-B: Schlaf: 15: Teilweise kurzes nächtliches Erwachen. 21.09.2011 XXXIX

Haut

Charakteristische Symptome

2-3-B: Freier Bericht: 12: Neurodermitis/Polinosis vertraut, aber gerade unerwartet heftig, entwickeln sich sehr schnell, in dieser Lokalisation (Kopfbereich) auch seit ca. 10 Jahren nicht mehr vorgekommen.

11-2-B: Extremitäten: 9, 10: Ausgesprochen trockene Hände und Füße, immer wieder Bedürfnis die Hände einzucremen.

11-2-B: Haut: 19, 20, 21, 22, 23,24, 25, 26: Ausbildung von Warzen: Kleine, stecknadelkopfgroße Dornwarzen an den Fußsohlen sind an Tag 19 entstanden. Zuletzt als ca. 8 jähriges Kind Warzen an den Fingern gehabt, die mit einer Tinktur

Randomisierte multizentrische Studie zum Auftreten arzneispezifischer Effekte in einer homöopathischen Arzneimittelprüfung

behandelt wurden. Leichter Druckschmerz linker Fußballen beim Auftreten: Links, viele kleine Dornwarzen, ein paar auch am rechten Fuß. Einige Warzen sind beim Duschen abgefallen und hinterlassen kleine Eindellungen.

Vgl.: 13-1-B: Extremitäten: 24.

Weitere Prüfsymptome

4-1-B: Haut: 8: Immer nach Einnahme kommt es mir vor, als ob in an kleinen Punkten einen Juckreiz habe mal am äußeren Fußknöchelbereich am Strumpfbandansatz, linke Brust und beiden Oberarmen.

15-3-B: Haut: 11: Juckreiz im Bereich der rechten Flanke und rechter Oberschenkel um 1 Uhr nachts. Juckreiz im Bereich der Oberarmaußenseiten und Oberschenkel, besser durch Kratzen. [Supervisor]: Neigt zu juckendem Exanthem am Kopf und öfters urtikariellen Exanthenen. Hier tritt der Juckreiz an sonst nicht betroffenen Stellen auf.

Vgl.: 15-3-B: Gesicht: 17, 18. 21.09.2011 XL

Körpertemperatur/Schwitzen

Charakteristische Symptome

2-3-B: Körpertemperatur/Schwitzen: 15, 22: Gefühl großer innerer Kälte (nach dem Frühstück). Wechselnde Empfindung von Hitze und Kälte, Schwitzen, vorwiegend am Rücken und Bauch, gefolgt von Kältegefühl ebendort.

7-2-B: Körpertemperatur/Schwitzen: 11: Direkt nach den ersten beiden morgendlichen Einnahme das Gefühl kalte Hände zu bekommen.

10-1-B: Schlaf: 13: Vermehrtes Wärmebedürfnis, brauche nachts zwei Decken. Dabei bin ich sonst im Winter oft Eisbaden gegangen.

14-1-B: Körpertemperatur/Schwitzen: 17, 18, 21: Abends frostig.

14-1-B: Körpertemperatur/Schwitzen: 8, 16: Gefühl von Wärme mittags und

Randomisierte multizentrische Studie zum Auftreten arzneispezifischer Effekte in einer homöopathischen Arzneimittelprüfung
nachmittags (andere Personen finden es kalt in der Umgebung) abends eher fröstelig. Tagsüber Gefühl als hätte ich Fieber - abends besser.

Weitere Prüfsymptome

8-1-B: Körpertemperatur/Schwitzen: 24: Fühlt sich an, als würde ich was ausbrüten, aber kein messbares Fieber.

Klima/Wetter

Keine charakteristischen Symptome

Weitere Prüfsymptome

2-3-B: Klima/Wetter: 12: Besser durch Sonne, Hitze verschlechtert. 21.09.2011 XLI

Appetit/ Essen

Charakteristische Symptome

8-1-B: Appetit: 13, 20, 22, 23, 24, 26: Wenig Appetit, Abneigung gegen Essen, morgens ohne Appetit, Verlangen nach warmen Speisen.

12-1-B: Appetit: 10: Normal groß, eher gesunde Nahrungsverlangen (Obst, Bananen, Tee).

13-1-B: Appetit: 8: Appetit auf Obst und frische Dinge (für mich eher ungewohnt).

14-1-B: Appetit: 9, 10, 14, 15, 18: Verlangen nach warmen Speisen, Suppen, Tee.

Weitere Prüfsymptome 6-2-B: Appetit: 21: Wenig Appetit.

12-1-B: Appetit: 12: Seit Tagen kein Appetit mehr auf Kaffee (wie sonst immer), sondern eher auf Tee. Heute Appetit auf Kaffee, leichte nervöse Übelkeit im Magen. Seit Tagen Appetit auf Obst, auch Nahrungsmenge vergleichsweise ausgeglichen. Auch heute mäßig gegessen, ohne die sonst übliche Tendenz zur Übertreibung.

14-1-B: Appetit: 9, 10, 13, 14, 15, 16, 18: Verlangen nach Süßem, Schokolade,

Randomisierte multizentrische Studie zum Auftreten arzneispezifischer Effekte in einer homöopathischen Arzneimittelprüfung
vermehrter Appetit, Verlangen nach Pikantem und nach Artischocken.

Durst

Charakteristische Symptome 2-3-B: Durst:19, 20: Verlangen nach heißen Getränken.

8-1-B: Durst: 9, 13, 26: Wenig Durst, trockener Mund. 21.09.2011 XLII

12-1-B: Durst: 10, 12, 13: Verlangen nach warmem Tee, viel Durst, grüner Tee.

13-1-B: Durst: 18: Vermehrter Durst bei Trockenheit des Mundes, Verlangen nach Wasser.

14-1-B: Durst: 13, 16, 18, 21: Viel Durst auf warmen Tee, Saft, Wasser.

Empfindlichkeiten

Keine Symptome.

Regionen

Keine Symptome.

Modalitäten

Keine charakteristischen Symptome

Weitere Prüfsymptome

2-3-B: Modalitäten: 19: > Zähne putzen > Tanzen. 2-3-B: Modalitäten: 20: > laute Geräusche. 2-3-B: Modalitäten: 22: < Berührung. 13-1-B: Modalitäten: 20: < Bewegung und Anstrengung. 14-1-B: Modalitäten: 17: > am Meer.

Allgemeines

Charakteristische Symptome

6-2-B: Allgemeines: 21: Bin jetzt wirklich erkältet, (fiebriger Kopf, schlapp, kratziger Hals, Schluckbeschwerden, wenig Appetit).

11-2-B: Freier Bericht: 9, 11, 12: Den ganzen Tag sehr müde und schlapp gewesen, morgens nach dem Aufwachen habe ich mich gefühlt wie nach einer durchgemachten Grippe mit Müdigkeit und leichtem Zerschlagenheitsgefühl der Muskeln. War zu schlapp um Fahrrad zu fahren und hab mich fahren lassen. Tag 11: Ab nachmittags wurden Brust- und Gemütssymptome schwächer, noch deutliche allgemeine Müdigkeit. Ab Vormittag gefühlt, wie grippaler Infekt mit brennenden Muskelschmerzen v.a. im Schulter-Nacken-Bereich beginnt; leichte Übelkeit, schlimmer nach dem Essen; zwischendurch Herzklopfen, leichte Belastungsdyspnoe beim Treppensteigen.

14-1-B: Empfindungen: 16: Insgesamt schlapp und kränklich.

Weitere Prüfsymptome

14-1-B: Begleitbeschwerden: 21: SO: Einmal plötzlich schwarz vor Augen, fast umgefallen, konnte mich noch irgendwie am Stuhl festhalten.

15.3 Symptome in der Kontrollgruppe (Placebo)

Gemüt

Charakteristische Symptome

6-1-A: Gemüt: 10, 11, 12, 15, 19: Gelassenheit und Ruhe. Außergewöhnlich gelassen und ruhig tagsüber, trotz nerviger Dinge und Trubel, Zufriedenheit mit sich und der Welt, sieht Dinge aus einem anderen Blickwinkel.

10-2-A, Gemüt: 11, 13: Geht mir sehr gut, ausgeglichen und ruhig. Sinne geschärft, nimmt Gerüche besser wahr, sieht Welt klarer, nimmt Stimmen deutlicher wahr.

6-1-A: Gemüt: 13, 15, 20, 23: Müdigkeit. Extrem müde und kaputt, abends, Konzentration fällt schwer. Müde und zufrieden. Konzentrationsschwach, ein bisschen weggetreten.

8-2-A: Gemüt: 16: Wortfindungsprobleme, findet korrekte Wörter nicht, verwechselt Wörter, umschreibt sie, stammelt.

10-2-A: Gemüt: 13, 14, 23, 26: Abends völlig durcheinander, müde und nervös. Kann mich schwer konzentrieren, keine klaren Gedanken mehr fassen, durcheinander. Kann nicht klar denken, fühlt sich wehrlos, hilflos, ausgeliefert, keine normalen Reaktionen. Sieht Dinge nicht, die vor ihr liegen, findet Dinge nicht, ist motorisch ungeschickt, stolpert, rennt Dinge um. Hat das Gefühl Kopf-los zu sein. Viele Fehler beim Schreiben, „läuft neben der Spur“. Sieht Dinge nicht, die vor ihm liegen. Schwierigkeiten, mit Zahlen zu rechnen. Wie abgeschnitten von sich selbst.

11-1-A, Gemüt: 21, 24: Ungewöhnlich starke Müdigkeit am Tag, abends ungewöhnlich müde.

11-1-A: Gemüt: 19: Gefühl „neben sich zu sein“, unkonzentriert. 21.09.2011 XLV

10-2-A: Gemüt: 20: Ängste vor zu bewältigender Arbeit, Berg sei zu hoch.

Weitere Prüfsymptome

4-2-A: Gemüt: 16: Weinerlich am Morgen.

6-1-A: Gemüt: 19: Mir kommen kurz die Tränen wegen einem Ereignis aus der Vergangenheit, aber schnell wieder OK.

11-1-A: Gemüt: 19: Empfindsam, etwas niedergeschlagen. Vgl.: 8-2-A: Extremitäten 17.

Kopf

Charakteristische Symptome

4-2-A: Kopf: 16, 17: Starke Kopfschmerzen frontal vom Nacken ausgehend, manchmal bis in den Oberkiefer ziehend, beidseits. < links. Dumpfer drückender Schmerz, haubenartig von innen nach außen. Mit starken Kopfschmerzen erwacht. < Sonne, Wärme, Autofahren, Beginn der Menses. > 15 Uhr, beim Liegen, wenn Nacken unterstützt, Ablenkung, Arbeit, wenn sie nicht mehr so daran denkt. Übelkeit nach dem Frühstück, „gammliges Gefühl im Magen“.

6-1-A: Kopf: 9, 10: Kopfschmerz, Stirn, Augenbraue, Nasenwurzel. Druckgefühl. < vormittags.

6-1-A: Kopf: 19, 24: Wie benebelt. < vormittags, abends.

8-2-A: Kopf: 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25: Kopfschmerzen, Stirn, vom Nacken in den Hinterkopf hochziehend und gleichzeitig in der Stirn, dumpfer Schmerz, Pochen rechte Gehirnhälfte, leicht pulsierend wie Druck, als ob Kopf zu voll. Stechen im Hinterkopf. Stechen linke Stirn bis linken Augäpfel. Kopfweh kommt und geht wellenartig. < 12.00 Uhr – 15.30 Uhr, abends, Bewegung. > Ruhe, 16.00-18.00 Uhr. Lichtempfindlichkeit der Augen. Beginn mit Menses. Druck in beiden Augäpfeln bei Kopfschmerzen.

10-2-A: Kopf: 11, 13, 15, 18, 26: Kopfschmerzen, drückend, wie Bandgefühl um Schläfen, wie ein Nagel in der Stirn, wie eine Messerspitze durch Nasenwurzel und Nasenscheidewand nach unten. Ausstrahlend in Ohren, Druckgefühl in Ohren. < nachmittags, abends.

10-2-A: Kopf: 11: Schwindel, Drehschwindel am Abend, > Hinsetzen. Mit

Schweißausbruch, Frostgefühl Beine, Beine zittern, Gefühl von kreisförmigen Bewegungen auf Oberschenkeln.

Weitere Prüfsymptome

4-2-A: Kopf: 12: Schwindel, gegen 11.00 Uhr, kurzer Schwindel beim Aufstehen vom Sitzen und dabei Atemnot, nur sekundenlang.

10-2-A: Kopf: 26: Anspannungskopfschmerzen (frontal und temporal), sonst eher frontal.

Augen

Charakteristische Symptome

6-1-A: Augen: 9, 10, 12, 13: Brennen der Bindehäute des linken Auges, starkes Tränen am Morgen an frischer Luft, Schmerzen beim Lesen, sieht „Funken“ nach Hustenanfall, beim Lesen auf Bildschirm.

Vgl.: 8-2-A: Kopf: 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25. Vgl.: 10-2-A: Gemüt: 11, 13.

Weitere Prüfsymptome

7-1-A: Augen: 11: Ich erwache mit einem scheinbar schlechteren Visus, nach Aufsetzen der Brille normalisiert sich alles. Unspektakulär, als sei was vor den Augen, das er wegreiben wolle, „habe ich nur nicht meine Brille auf?“, hat sich vorübergehend kurz anders angefühlt, wie Schlieren auf der Brille, nicht wie Nebel, aber irgendwie ist da was.

10-2-A: Augen: 11: Schwellungsgefühl der Augen morgens.

Ohren

Charakteristische Symptome

8-2-A: 15, 16, 18, 19, 20: Ohren, Druck auf Ohren, wie Tuben geschwollen. < abends, 21.00 – 23.00 Uhr.

Vgl.: 10-2-A: Gemüt: 11,13. Vgl.: 13-2-A: Gesicht: 17,19, 21.

Nase

Charakteristische Symptome

13-2-A: Nase: 12, 17, 19, 21: Trockenheit und Krusten. Kribbeln und Kitzeln in Nase, trockenes Gefühl. Trockene Krusten, Jucken. < nach Aufstehen. Von trockenen Schleimhäuten ausgehender Hustenreiz, durchschüttelt ihn, mehrere Hustenstöße, dabei Schmerzen in der Nierengegend. Riechfähigkeit eingeschränkt.

Vgl.: 10-2-A: Gemüt: 11, 13.

Weitere Prüfsymptome

6-1-A: Nase: 28: Unter der Nase gerötet, wie wund. 6-1-A: Nase: 30: Nase läuft etwas und juckt, trotz Regenwetter.

Gesicht

Charakteristische Symptome

10-2-A: Gesicht: 11: Schwellung und Rötung des Gesichtes, vor allem der Wangen, morgens.

13-2-A: Gesicht: 17, 19, 21: Bläschen, Unterlippe, links außen, dicht neben einander drei kleine 1-2 mm große Bläschen in einer waagerechten Reihe, geschlossen, schmerzen kaum, Lippe fühlt sich dort rau an. Begleitend, Lymphknoten rechts submandibulär geschwollen und druckschmerzhaft. Begleitend Entwicklung einer

Neuralgie, schmerzhaft Berührungsempfindlichkeit in der rechten Gesichtshälfte: rechte Stirn, rechte Wange bis hin zum rechten Ober- und Unterkiefer, dem rechten Ohr und dem rechten seitlichen und hinteren äußeren Hals, ausgehend vom rechten Kieferwinkel.

6-1-A: Gesicht: 10: = Vgl. Mund

Weitere Prüfsymptome

8-2-A: Gesicht: 21: Linke Hälfte der linken Augenbraue am Nachmittag etwas geschwollen. Schmerz bei Berührung, am Abend wieder weg.

Mund

Charakteristische Symptome

4-2-A: Mund: 8, 9, 10, 11, 12: Trockenheitsgefühl im Mund, dabei Speichelfluss vermehrt. Brennen der Zungenspitze.

8-2-A: Mund: 8, 9, 11: Trockener Mund, Bedürfnis Wasser zu trinken. Nach Arzneieinnahme trockenes und zusammenziehendes Gefühl im Mund. Kleine Stippchen auf Zunge, Wundheitsgefühl an Zungenrand und Zungenspitze. Bläschen (2 mm) unter der Zunge rechts, zwischen Zunge und Zahnleiste.

10-2-A: Mund: 11: Metallischer Geschmack im Mund, süßlich, Brennen auf Zungenspitze, nach Arzneieinnahme.

13-2-A: Mund: 17, 19, 21, 22, 24: Nachmittags und gegen Abend leicht juckender Gaumen, es fühlt sich für die Zunge leicht rau an. Am linken Zungenrand Gefühl, als ob eine Aphte kommt, zu sehen ist noch nichts. In Nähe der Zungenspitze eine sehr kleine Aphte, tut kaum weh. In der rechten inneren Wangenschleimhaut eine Aphte, leicht erhöht, noch nicht offen, schmerzt bei Berührung mit der Zunge, gegen 22.00 Uhr. Abends um 23:00 Uhr beim Zähneputzen kleine Aphte, mittig, an der Innenseite der Unterlippe, schmerzhaft bei Berührung mit der Zunge, stechend < bei Berührung mit der Zunge und < Saurem. Wundheit am Zahnfleisch innen und außen am 5. rechten oberen Zahn, < beim Zähneputzen. Morgens bemerkt, dass die raue Stelle

am rechten Gaumen sich heute etwas wund anfühlt, als ob sich die oberste Schleimhautschicht ablöst, beim Blick in den Spiegel vermehrte Gefäßzeichnung in dem Bereich festgestellt, wund-brennender Schmerz. < warme Getränke, süß, sauer, Essen. Begleitender Mundgeruch.

Vgl.: 13-2-A: Gesicht: 17,19, 21. 6-1-A: Gesicht: 10: Ziehen in den Schneidezähnen.

10-2-A: Mund: 11: Zahnschmerzen Unterkiefer, Frontalzähne schmerzen vom Zahnhals zum Zahnfleisch hinaufziehend, heller stetiger Schmerz.

13-2-A: Mund: 17, 18, 19, 20, 21, 22, 24, 30: Zahnschmerzen, rechts unten 7. Zahn schmerzt. Der Schmerz ist ganz beschränkt auf den Wurzelbereich dieses Zahns, am ehesten drückend. < beim Kauen. Zahnschmerzen, rechts oben 5. Zahn (teilüberkront), Schmerz geht vom Zahnhals aus, strahlt aus in den rechten Wangenknochen und die benachbarten Zähne. < beim Aufbeißen, beim Zähneputzen. > warmer Tee, nach warmen Abendessen. Empfindlichkeit Zahn beim Aufeinanderklappern der Zähne, kurzer leicht einschließender Schmerz. Rechte obere Zahnreihe und etwas auch die untere Zahnreihe schmerzt wie neuralgisch bis zum 2. rechten Schneidezahn oben und unten gegen 22.00 Uhr. Zahnfleisch innen vom 5. rechten oberen Zahn etwas empfindlich bei Berührung mit der Zunge und fühlt sich ganz leicht geschwollen an. Schmerzen in der rechten Zahnreihe sind noch vorhanden aber schwächer, als ob sie sich jetzt auf alle drei rechten Trigeminusäste ausgedehnt haben.

Vgl.: 13-2-A: Gesicht: 17,19, 21.

Weitere Prüfsymptome

6-1-A: Mund: 11: Am Gaumendach wundes Druckgefühl, hinten oben - unangenehm, wie bei beginnender Erkältung.

8-2-A: Mund: 18: kleinen Riss in Unterlippe, Übergang zwischen linkem Drittel zum mittlerem Drittel, seit heute früh, damit aufgewacht.

Hals

Charakteristische Symptome 10-2-A: Hals: 11: Kloßgefühl im Hals, drückt nach innen, räuspern.

Weitere Prüfsymptome

6-1-A: Hals: 8: Leichte Halsschmerzen. 13-2-A: Hals: 20: Leichter drückender Schmerz im Bereich der Rachenhinterwand. 21.09.2011 LI

Magen

Charakteristische Symptome

4-2-A: Magen: 8, 11, 16, 17: Flaues Gefühl im Magen, Übelkeit. Begleitet an Tag 16 und 17 Kopfschmerzen. Vgl.: 4-2-A: Kopf: 16, 17.

Weitere Prüfsymptome

8-2-A: Magen: 12: Leichte Übelkeit nach Hinlegen, um 15.00 Uhr. 10-2-A: Magen: 11: Mehrmaliges Aufstoßen während des Tages.

Abdomen

Charakteristische Symptome

4-2-A: Abdomen: 11: Schmerzen, linker Unterbauch. < vormittags und mittags, beim Autofahren, im Sitzen. Begleitend Gesäß schmerzhaft drückend.

10-2-A: Abdomen: 11, 13: Schmerzhafte Ziehen im Unterleib, Drücken nach unten. Krämpfe abdominal. Trommelbauch, Flatulenz, süßlicher Geruch, Gefühl im Abdomen wie gespannt und voll. < Kleiderdruck, Gürtel.

11-1-A: Abdomen: 10, 29: Blähungen. Drückender Schmerz im Unterbauch nach Essen, krampfhaft. < Bewegung. > Ruhe.

Weitere Prüfsymptome

4-2-A: Abdomen: 19: Blähungen, Rumoren. Riechen nicht.

11-1-A: Abdomen: 25: Weicher Stuhlgang. 21.09.2011 LII

Rektum

Keine Symptome.

Harnwege

Keine Symptome.

Weibliche Geschlechtsorgane

Charakteristische Symptome

4-2-A: Weibliche Geschlechtsorgane: 16: Beginn Menses, stärkere Blutung als gewöhnlich.

10-2-A: Weibliche Geschlechtsorgane: 11,13: Starke Regelblutung. Hellrotes Blut, kaum Koagel.

Weitere Prüfsymptome

6-1-A: Weibliche Geschlechtsorgane: 8: Habe meine Regel bekommen, Bauchschmerzen gegen Abend.

8-2-A: Weibliche Geschlechtsorgane: 18: Mehrmals kurzfristig für wenige Sekunden, in der rechte Scham Wärmegefühl.

11-1-A: Weibliche Geschlechtsorgane: 21: Regel startete 4 Tage später als gewöhnlich.

Atmung, Brust, Herz

Charakteristische Symptome

10-2-A: Atmung: 14: Luftnot, Gefühl nicht richtig Luft holen zu können, tief atmen schwierig, Luft reicht nicht aus, wie Panzer oder Rüstung um Brust.

13-2-A: Atmung: 8, 9, 10, 11: Zunehmend schwere Atmung. Engegefühl. Bedürfnis tief ein-und auszuatmen. Zäher Schleim wird hochgeräuspert. Krampfartige Hustenattacken. < abends. > ab 18.30, Liegen, Hinlegen im Bett in Rückenlage mit Armen über Kopf, Schlaf. Atmen löst Hustenreiz aus. Hustenreiz mit Würgen. Schmerzen hinter Sternum. Wärmegefühl hinter Sternum.

5-2-A: Brust: 10: Schmerzen, schneidender, starker Schmerz im rechten Rippenbogen in der Axillarlinie um 05.50 Uhr heute Morgen, hat mich aus dem Schlaf "gerissen" - bisher vollkommen unbekanntes Symptom, - musste aufstehen und rumlaufen –Verbesserung durch Druck und Massage des Rippenbogens.

6-1-A: Brust: 8, 16: Druckgefühl, Schmerzen im Brustbein, ziehend. > Dehnen nach hinten. Nachmittags, stechender Schmerz unter linkem Rippenbogen.

Weitere Prüfsymptome

4-2-A: Atmung: 12: Gegen 11 Uhr kurzer Schwindel beim Aufstehen vom Sitzen und dabei Atemnot, nur sekundenlang.

6-1-A: Atmung: 9: Atmung sehr frei, eingeatmete Luft kühl.

6-1-A: Atmung: 10: Hustenreiz am Nachmittag.

8-2-A: Brust: 16: Ca. gegen 11.50 Uhr beim Einatmen Schwierigkeiten tief einzuatmen, leichter Schmerz im linken Brustkorb, Richtung Herz, hatte Bedenken, dass es eine Embolie wäre. Habe es ignoriert, war an Fluss eine Stunde. spazieren, dann war dieses Symptom weg. Hatte gleichzeitig unter dem linken Schulterblatt etwas Druck. 21.09.2011 LIV

Rücken

Charakteristische Symptome

4-2-A: Rücken: 9, 11, 13, 14, 17, 19, 21: Rückenschmerzen, starke Schmerzen im Bereich des linken Gesäßes, ziehend, drückend, Zerrungsgefühl, permanent. Im Sitzen zieht der Schmerz in den linken Oberschenkel. < Vormittags, mittags, Sitzen, Gehen, Dehnung, Druck, Autofahren. Begleitend Schmerz linker Unterbauch. > Lagewechsel.

6-1-A: Rücken: 14, 15, 16: Rückenschmerzen, Lendenwirbelsäule rechts, Ileosakralgelenk rechts, stechend, drückend. > Vornüber Beugen.

8-2-A. Rücken: 12: Rückenschmerzen, pochende Schmerzen rechter Hüftkamm um 12.30-13.45 Uhr, ziehender Schmerz in der Nierengegend beidseitig nach 15.00 Uhr.

10-2-A: Freier Bericht: 11: Hexenschuss Brustwirbelsäule mit Ziehen im dorsalen Schulterblatt.

Weitere Prüfsymptome

4-2-A: Rücken: 8: Schmerzen, Rücken, gegen Mittag ganz leichte feine Schmerzen im Ileosakralgelenks-Bereich beim Stehen, in Bewegung nicht spürbar, zu fein für genauere Empfindungen. Jetzt akut im Sitzen links auch spürbar, Druckgefühl. Nach wenigen Minuten wieder verschwunden.

8-2-A: Rücken: 17, 20: 2 mal eine Situation, wo ich mich leicht nach vorne gebückt hatte, dabei wie feine Nadelstiche im Lendenwirbelsäulen-Bereich für einige Sekunden - wie die letzten Tage (Problembereich Brustwirbelsäule) - am Nachmittag einmal im Stehen, nur ganz kurz für einige Sekunden im Lendenwirbelsäulen-Bereich, wie mit feinen Nadelstichen, leichter Schmerz.

13-2-A: Rücken: 21: Morgens beim Beobachten des Berührungsschmerzes am rechten Gesicht und Hals bemerkt, dass ein Schmerz lateral des 6. Halswirbels ist. < auf Druck und < beim Kreisen des Kopfes, tagsüber nicht auffällig stark, aber abends noch immer leicht da.

Extremitäten

Charakteristische Symptome

8-2-A: Extremitäten: 20, 21: Schmerzen, linkes Knie, < Bewegung, < Treppen herabsteigen.

8-2-A: Extremitäten: 22, 23, 26, 28: Schmerzen, rechtes Fußgelenk, wie verstaucht, wenn ich Fuß leicht nach Innen kippe, Schwellung des rechten Außen-Knöchels. < abends.

10-2-A: Extremitäten: 11, 15: Schmerzen in Handgelenken und Sprunggelenken, dumpfer Schmerz, Gefühl der Schwellung. Schweregefühl, „wie gerädert“. > Bewegung (erstmal seit 5 Jahren wieder aufgetreten). Vgl.: 4-2-A: Rücken: 9, 11, 13, 14, 17, 19, 21.

Weitere Prüfsymptome

6-1-A: Extremitäten: 11: Stechender Schmerz durch rechtes Bein beim Autofahren am Vormittag.

6-1-A: Extremitäten: 23: unvermittelter, stechender Schmerz im linken Fuß am Nachmittag, ging von selbst weg.

6-1-A: Extremitäten: 12: Jucken am rechten Fußgelenk. 6-1-A: Extremitäten: 13: Oberschenkel Innenseiten Schmerzen/Muskelkater, Fußgelenke schmerzen.

8-2-A: Extremitäten: 17: Eine Art von Zwangshandlung, habe mich beobachtet, wie ich mit rechtem Daumen immer wieder mal über rechten Zeigefinger streiche, hatte ich auch die letzten Tage etwas, aber heute vermehrt.

8-2-A: Extremitäten: 20: Im rechten Ellenbogen leichte Schmerzen am Morgen bei Bewegung.

11-1-A: Extremitäten: 24: Juckreiz an Armen zwischenzeitlich.

Schlaf

Charakteristische Symptome

4-2-A: Schlaf: 9: Morgens müde erwacht, nur schwer aufgewacht, nachts mehrfach nach Träumen aufgewacht.

10-2-A: Schlaf: 11, 13, 15, 23, 26: Spontanes Erwachen gegen 4.00 - 5.00 Uhr, große Müdigkeit mit Gähnen, kann sich kaum Aufraffen zum Aufstehen. Planen des Tages, innerliche Unruhe, flattrig.

13-2-A: Schlaf: 19: Beim Aufwachen ungewöhnlich müde, vergeht nach 10 Minuten.
Vgl.: 13-2-A: Atmung: 8, 9, 10, 11.

Weitere Prüfsymptome

6-1-A: Schlaf: 8: Gestrige Nacht war viel zu kalt, Schmerzen in Hüfte, fürchterlich geschlafen.

6-1-A: Schlaf: 11: Sehr tief und fest- hätte ewig weiter schlafen können. 8-2-A: Schlaf: 17: Wurde 6.30 Uhr früh wach.

Fieber

Keine Symptome

Haut

Charakteristische Symptome

6-1-A: Haut: 28, 30: Ekzem, Hand, Handoberfläche, Daumenbasis: Am Morgen nach dem Aufwachen eine Rötung mit weißer Mitte, ca. Kleinfingernagel groß, es entwickelt sich eine flüssigkeitsgefüllte Blase, Flüssigkeit entleert sich, nach dem Blase durch mechanische Einwirkung geplatzt ist. Die Stelle nässt den ganzen Tag, brennen, später schmerzfrei.

Weitere Prüfsymptome

6-1-A: Haut: 11: Hautausschlag auf den Händen im Stall (Heuallergie) hab ich schon mal, aber nicht so schlimm. Jucken am Dekolleté auf der linken Seite und im Nacken.

8-2-A. Haut: 13: Außenseite vom Oberschenkel, schmerzhaft Stelle in der Haut (schmerzhaft, wie blauen Fleck), habe heute dort eine kleine Krampfader entdeckt, die anscheinend entzündet ist.

10-2-A: Haut: 13, 20: Wangen gerötet, stecknadelkopfgroße rote Einsprengungen.

11-1-A: 25: Am rechten Fußrücken sowie rechten Oberarm Hautrötung, die juckt - sieht aus wie ein Stich.

13-2-A: Haut: 18: Auffallend trockene Haut auf den Finger- und Handrücken, ganz feine weißliche Schuppung.

Körpertemperatur / Schwitzen

Charakteristische Symptome

6-1-A: Körpertemperatur/Schwitzen: 14: letzte Nacht war mir zeitweise zu warm mit meinen ganzen Decken, danach wieder zu kalt. Früher Nachmittag- mir ist einfach nur noch kalt.

6-1-A: Körpertemperatur/Schwitzen: 26, 30: Schweißausbruch nach Kreislaufzusammenbruch. Bin am Morgen etwas schwitzig aufgewacht- sonst ist mir immer eiskalt.

8-2-A: Körpertemperatur/Schwitzen: 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 23: Hitzewallungen, vermehrtes Wärmegefühl, tagsüber, am stärksten am Vormittag, verbunden mit Schwitzen. Plötzliche Hitzewallungen. < nach Essen.

Weitere Prüfsymptome

10-2-A: Körpertemperatur/Schwitzen: 11: Bei Schwindelsymptomatik Sonntag Abend.

Randomisierte multizentrische Studie zum Auftreten arzneispezifischer Effekte in einer homöopathischen Arzneimittelprüfung

10-2-A: Körpertemperatur/Schwitzen: 14: Schwitze mehr als sonst in Sauna, Schweiß rinnt richtig, v.a. über Brust und Bauch, vertrage Abkühlung besser.

Klima/Wetter

Keine charakteristischen Symptome.

Weitere Prüfsymptome

10-2-A: Empfindungen: 11: Bedürfnis nach frischer Luft.

10-2-A: Klima / Wetter: 15: Nicht so kalt, Nieselregen genossen (mag sonst keinen Regen).

Appetit/Essen

Keine charakteristischen Symptome.

Weitere Prüfsymptome

4-2-A: Appetit / Essen: 16, 17, 19: Wenig Appetit, leichte Übelkeit. 6-1-A: Appetit / Essen: 8, 12: Verminderter Hunger, Appetit. 6-1-A: Appetit / Essen: 13: Vermehrt Appetit. 11-1-A: Appetit / Essen: 30: Vermehrt Appetit.

Durst

Charakteristische Symptome

8-2-A: Durst: 9, 28: Weniger Durst, weniger Durst auf warme Getränke, keinen Tee gekocht die letzten Wochen.

10-2-A: Durst: 13, 15, 26: Wenig Durst, trinkt kaum.

Weitere Prüfsymptome

6-1-A: 13: Durst: Durst am Abend, zu wenig getrunken.

Empfindlichkeiten

Keine Symptome.

Regionen

Keine Symptome. 21.09.2011 LX

Begleitbeschwerden

Keine Symptome.

Modalitäten

Keine Symptome.

Allgemeines

Charakteristische Symptome

10-2-A: Allgemeines: 11: Symptomatik gegen Abend, 21.00 Uhr, mit Schwindel, Drehschwindel, Schwitzen. > Hinsetzen. Schweißausbrüche, klatschnass am ganzen Körper. Süßes gegessen, viel getrunken, weiterhin sitzen geblieben, danach frostig an den Beinen, Beine zittern, Gefühl von kreisförmigen Bewegungen auf Oberschenkel (Unterzuckerung nach Süßigkeiten?), ungefähr 15 Minuten andauernd. Symptom bislang nicht bekannt.