

Aus der Klinik für Klautiere
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

**Homöopathische Behandlung
akuter geburtsbedingter Erkrankungen in der
frühen Puerperalphase beim Milchrind**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Julia Simons
Tierärztin aus Koblenz

Berlin 2018
Journal-Nr.: 4037

**Aus der Klinik für Klautiere
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin**

**Homöopathische Behandlung akuter geburtsbedingter Erkrankungen in der
frühen Puerperalphase beim Milchrind**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin**

vorgelegt von

Julia Simons

Tierärztin

aus Koblenz

Berlin 2018

Journal-Nr.: 4037

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Jürgen Zentek
Erster Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Rudolf Staufenbiel
Zweiter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Barbara Kohn
Dritter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Marcus Doherr

Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):

dairy cows, puerperium, homeopathy, efficacy, medical treatment, placebos,
clinical examination

Tag der Promotion: 05.07.2018

Bibliografische Information der *Deutschen Nationalbibliothek*

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <<https://dnb.de>> abrufbar.

ISBN: 978-3-86387-973-0

Zugl.: Berlin, Freie Univ., Diss., 2018

Dissertation, Freie Universität Berlin

D188

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt.

Alle Rechte, auch die der Übersetzung, des Nachdruckes und der Vervielfältigung des Buches, oder Teilen daraus, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen, usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

This document is protected by copyright law.

No part of this document may be reproduced in any form by any means without prior written authorization of the publisher.

Alle Rechte vorbehalten | all rights reserved

© Mensch und Buch Verlag 2019 Choriner Str. 85 - 10119 Berlin
verlag@menschundbuch.de – www.menschundbuch.de

Für meine Eltern

Inhalt

1	Einleitung	1
2	Literatur.....	2
2.1	Akute geburtsbedingte Puerperalstörungen	2
2.1.1	Puerperium	2
2.1.2	Unspezifische puerperale Infektionen und Intoxikationen	3
2.1.2.1	Definition	3
2.1.2.2	Vorkommen und Bedeutung	3
2.1.3	Endometritis	3
2.1.3.1	Definition	3
2.1.3.2	Vorkommen und Bedeutung	4
2.1.3.3	Behandlungsansätze	4
2.1.4	Metritis	4
2.1.4.1	Definition	4
2.1.4.2	Vorkommen und Bedeutung	5
2.1.4.3	Behandlungsansätze	5
2.1.5	Nachgeburtsverhaltung (Retentio secundinarum).....	6
2.1.5.1	Definition	6
2.1.5.2	Vorkommen und Bedeutung	6
2.1.5.3	Behandlungsansätze	6
2.1.6	Scheidenverletzungen.....	7
2.1.6.1	Definition	7
2.1.6.2	Vorkommen und Bedeutung	8
2.1.6.3	Behandlungsansätze	8
2.1.7	Bedeutung von Puerperalstörungen	8
2.2	Homöopathie.....	9
2.2.1	Grundsätzliches zur Homöopathie.....	9
2.2.1.1	Ursprung.....	9
2.2.1.2	Grundpfeiler.....	9
2.2.1.3	Klassische und klinische Homöopathie	11
2.2.2	Verbreitung und Bedeutung heute	11
2.2.2.1	Im humanmedizinischen Bereich	11
2.2.2.2	Im veterinärmedizinischen Bereich	12
2.2.3	Homöopathie in der evidenzbasierten Medizin	13

2.2.4	Überblick über Studien zur Homöopathie in der Veterinärmedizin	15
2.2.5	Kritische Betrachtung der Homöopathie	16
2.2.6	Geht der Effekt homöopathischer Arzneimittel über einen Placeboeffekt hinaus?	17
2.3	Placebo	20
2.3.1	Definition	20
2.3.2	Placeboeffekt	21
2.3.3	Placebo in der Humanmedizin.....	22
2.3.3.1	Bedeutung	22
2.3.3.2	Placeboresponse	24
2.3.3.3	Wirkmechanismen	25
2.3.3.3.1	Vorgetäuschte Placebowirkungen	25
2.3.3.3.2	Tatsächliche Placebowirkungen	26
2.3.3.3.2.1	Placeboanalgesie.....	27
2.3.3.3.2.2	Psychologische Mechanismen	28
2.3.3.3.2.3	Erwartung	28
2.3.3.3.2.4	Konditionierung.....	29
2.3.3.3.2.5	Zusammenhang zwischen Erwartung und Konditionierung	29
2.3.3.3.2.6	Neurobiologische Mechanismen	30
2.3.3.3.2.6.1	Endogenes Opioidsystem	30
2.3.3.3.2.6.2	Dopaminerges System.....	31
2.3.3.3.2.6.3	Cannabinoidrezeptor-System.....	31
2.3.3.3.2.6.4	Involvierte Gehirnareale	32
2.3.3.3.2.6.5	Beteiligung des Rückenmarks.....	33
2.3.3.4	Einflussfaktoren auf den Placeboeffekt	33
2.3.3.4.1	Therapieform.....	33
2.3.3.4.2	Medikamentenpreis.....	33
2.3.3.4.3	Persönlichkeit und Genetik.....	34
2.3.3.4.4	Geschlecht	35
2.3.3.4.5	Kontexteffekte	35
2.3.4	Placebo in der Veterinärmedizin.....	36
2.3.4.1	Bedeutung	36
2.3.4.2	Placeboeffekte beim Tier	36
2.3.4.2.1	Wirkmechanismen.....	36
2.3.4.2.1.1	Konditionierung und Erwartung	36

2.3.4.2.1.2	Endogenes Opioidsystem	37
2.3.4.2.1.3	Dopaminerges System.....	38
2.3.4.2.1.4	Weitere Erklärungsansätze	38
2.3.4.3	Übertragbarkeit von Placebowirkungen	39
2.4	Nocebo.....	40
2.4.1	Definition	40
2.4.2	Mechanismen des Noceboeffektes.....	40
2.4.2.1	Involvierte Gehirnareale.....	40
2.4.2.2	Neurobiologische Mechanismen	41
2.4.2.3	Lernen	42
2.5	Entwicklungen im Bereich der Placeboforschung	42
3	Material und Methoden.....	44
3.1	Allgemeines	44
3.1.1	Untersuchungsbetrieb und Tiere	44
3.1.2	Melken	44
3.1.3	Kalbung.....	44
3.1.4	Kälberaufzucht	45
3.1.5	Kolostrumgruppen.....	45
3.1.6	Krankengruppen.....	46
3.1.7	Fütterung.....	46
3.2	Untersuchungskonzept.....	46
3.2.1	Studiendesign	46
3.2.2	Studienrelevante Erkrankungen	47
3.2.3	Homöopathische Arzneimittel.....	48
3.2.4	Homöopathisches Behandlungsschema.....	48
3.2.5	Untersuchungsgrößen.....	49
3.2.6	Erhebung der Messwerte	52
3.2.6.1	Messung der rektalen Körpertemperatur.....	52
3.2.6.2	Erfassungszeitraum	52
3.3	Statistik	53
3.3.1	Unvollständige Datensätze.....	56
4	Ergebnisse	57
4.1	Deskriptive Statistik	57
4.1.1	Rasse und Laktationszahl	57
4.1.2	Genetik und Vorlaktationsleistung	57

4.1.3	Fruchtbarkeit	58
4.1.4	Kalbeverlauf	59
4.1.5	Erkrankungsart.....	59
4.1.6	Begleiterkrankung	60
4.1.7	Behandlungsart.....	61
4.1.8	Studienhomöopathika.....	61
4.1.9	Krankheitsdauer, Behandlungsdauer und Anzahl der Fiebertage	62
4.1.10	Behandlungserfolg	63
4.1.11	Milchleistung	64
4.1.12	Fruchtbarkeit in der aktuellen Laktation.....	64
4.1.13	Abgänge und Überleben bis zum 200. Tag	65
4.2	Zuordnung zu Homöopathie- und Kontrollgruppe	66
4.3	Überprüfung der Randomisierung mit Gruppenvergleichen	66
4.3.1	Laktationszahl	66
4.3.2	Genetik und Vorlaktationsleistung	67
4.3.3	Fruchtbarkeit	68
4.3.4	Kalbeverlauf	69
4.4	Überprüfung des Therapieeffektes	70
4.4.1	Erkrankungsart.....	70
4.4.2	Begleiterkrankungen	71
4.4.3	Behandlungsart.....	72
4.4.4	Krankheitsdauer, Behandlungsdauer und Anzahl der Fiebertage	73
4.4.5	Behandlungserfolg	76
4.4.6	Milchleistung	77
4.4.7	Fruchtbarkeit.....	78
4.4.8	Abgänge und Überleben bis zum 200. Tag	78
4.5	Cox-Regression	80
4.5.1	Krankheitsdauer.....	80
4.5.2	Behandlungsdauer	81
5	Diskussion.....	84
5.1	Diskussion der Methoden	84
5.1.1	Untersuchungsbetrieb und Tiere	84
5.1.2	Untersuchungskonzept.....	84
5.1.2.1	Studiendesign.....	84
5.1.2.2	Studienrelevante Erkrankungen.....	86

5.1.2.3	Untersuchungsgrößen und Erhebung der Messwerte	86
5.1.2.3.1	Messung der rektalen Körpertemperatur	86
5.1.2.3.2	Erfassungszeitraum.....	88
5.1.2.4	Homöopathische Behandlung und verwendete Homöopathika	88
5.1.2.5	Allopathische Therapie	89
5.2	Validitätsprüfung	89
5.3	Diskussion der Ergebnisse	90
5.3.1	Überprüfung der Randomisierung	90
5.3.2	Überprüfung des Therapieeffektes	91
5.3.2.1	Erkrankungsart	91
5.3.2.2	Behandlungsart	92
5.3.2.3	Krankheitsdauer, Behandlungsdauer und Anzahl der Fiebertage	92
5.3.2.4	Cox-Modelle	94
5.3.2.4.1	Krankheitsdauer	94
5.3.2.4.2	Behandlungsdauer	94
5.3.2.5	Milchleistung und Fruchtbarkeit	95
5.3.2.6	Abgänge und Überleben bis zum 200. Tag	95
5.4	Ist Homöopathie nur ein Placeboeffekt?	96
5.5	Wirkung oder Nutzen des Placeboeffektes in Rinderbetrieb oder Praxis	97
5.6	Grenzen der homöopathischen Behandlung	98
6	Schlussfolgerungen.....	100
7	Zusammenfassung.....	101
8	Summary.....	103
9	Literaturverzeichnis	105
10	Anhang	132
11	Danksagung	134
12	Selbstständigkeitserklärung	135

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AMG	Arzneimittelgesetz
d	Tag/Tage
D	Dopamin
E.	Escherichia
h	Stunde/Stunden
IgG	Immunglobulin G
Ko	Kontrollgruppe
Max	Maximum
Min	Minimum
n	Anzahl
NGV	Nachgeburtsverhaltung
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug; nichtsteroidales Antiphlogistikum
p	Signifikanzniveau
P	Placebogruppe
PGF	Prostaglandin
p. p.	post partum
RZG	Relativzuchtwert Gesamt
RZM	Relativzuchtwert Milch
Sig.	Signifikanz
Tab.	Tabelle
V	Verumgruppe
x_n	Perzentil

1 Einleitung

Puerperalstörungen, wie Nachgeburtsverhaltung und Endometritis, stellen eine wichtige Ursache von Sterilitäten beim Milchrind dar (Bostedt, 1979). Bei der konventionellen Behandlung akuter Puerperalerkrankungen werden häufig antibiotische Arzneimittel verwendet (Ordell et al., 2016). Der Einsatz von antimikrobiellen Arzneimitteln fördert jedoch die Entstehung antimikrobiell resistenter Erreger, sowohl in der Human- als auch in der Tiermedizin (Angulo et al., 2004). Dabei scheint es einen Zusammenhang zwischen der Häufigkeit des Einsatzes bestimmter Antibiotikaklassen und der Häufigkeit des Auftretens von Resistenzen gegen diese Antibiotikaklassen bei lebensmittelliefernden Tieren zu geben (Chantziaras et al., 2014). Vieira et al. (2011) konnten einen Zusammenhang zwischen humanpathogenen resistenten *E. coli* und aus lebensmittelliefernden Tieren isolierten resistenten *E. coli* darstellen. Die Antibiotika-Leitlinien (Anonym, 2015a) fordern bereits einen restriktiven Einsatz „antibiotischer Reservemittel“. Auch in der ökologischen Landwirtschaft zielt die Gesetzgebung auf eine Reduktion antibiotischer Therapien ab (Europäische Kommission, 2008). Dabei stellt sich die Frage nach alternativen Therapiemöglichkeiten. Eine kontrovers diskutierte Alternative ist die homöopathische Behandlung. Hier kommt das Prinzip der Potenzierung, d. h. der schrittweisen Verdünnung und „Verschüttelung“ zum Einsatz, bei deren Produkt oft der ursprüngliche Arzneistoff nicht mehr feststellbar ist (Ernst, 2010). Dabei ist es fraglich, ob ein Arzneimittel, dessen Wirkstoff in diesen niedrigen Konzentrationen vorliegt, eine Wirkung erzielen kann, die über einen Placeboeffekt hinausgeht. Es gibt unterschiedliche systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen im humanmedizinischen Bereich, die diese Frage behandeln. Die Ergebnisse fallen dabei sehr unterschiedlich aus. So sehen Lüdtko und Wiesenauer (1997) und Jacobs et al. (2003) eine Überlegenheit der homöopathischen Therapie gegenüber der Placebotherapie gegeben, wohingegen Shang et al. (2005) und Ernst (2011) keine Überlegenheit feststellen. In der Veterinärmedizin ist die Datenlage deutlich schlechter als in der Humanmedizin. So kommt eine von Mathie und Clausen (2015a) durchgeführte Metaanalyse veterinärmedizinischer Studien zu dem Schluss, dass nur sehr limitierte Belege für einen Unterschied zwischen Homöopathika- und Placebobehandlung zu finden sind. Dabei merken die Autoren die geringe Anzahl und Qualität der Studien an. Studien zum therapeutischen Einsatz von Homöopathie bei akuten Puerperalerkrankungen liegen nicht vor. Daher untersucht die vorliegende Studie, ob die homöopathische Behandlung einen Einfluss auf den Verlauf akuter geburtsbedingter Puerperalstörungen bei Milchkühen hat und falls dies der Fall sein sollte, ob dieser Effekt einen eventuell auftretenden Placeboeffekt übersteigt. Die Untersuchung soll somit einen Beitrag zur Wirksamkeitsprüfung homöopathischer Arzneimittel bei Milchkühen leisten.

2 Literatur

2.1 Akute geburtsbedingte Puerperalstörungen

2.1.1 Puerperium

Das Puerperium umfasst den Zeitraum nach der Geburt, in dem die Rückbildung der durch Trächtigkeit und Geburt bedingten Veränderungen des weiblichen Organismus stattfindet und der funktionelle Status vor der Gravidität wiederhergestellt wird. Das Ende des Puerperiums ist mit der ersten von regelmäßigen Sexualzyklen gefolgte Brunst erreicht (Hoffmann, 1999). Das Puerperium schließt sich dem Nachgeburtsstadium an, welches vom Ende des Partus bis zur sechsten Stunde post partum reicht. Das Gesamtpuerperium ist etwa mit dem 42. Tag post partum abgeschlossen und lässt sich in ein Frühpuerperium und ein klinisches Puerperium untergliedern. Das Frühpuerperium erstreckt sich dabei vom Ende des Nachgeburtsstadiums bis ca. zum zehnten Tag post partum. Das klinische Puerperium schließt das Frühpuerperium ein und reicht etwa bis zum 21. Tag post partum (Grunert, 1993a). Die Ursache vieler Fruchtbarkeitsstörungen liegt in diesem Zeitraum (Drillich und Heuwieser, 2004a).

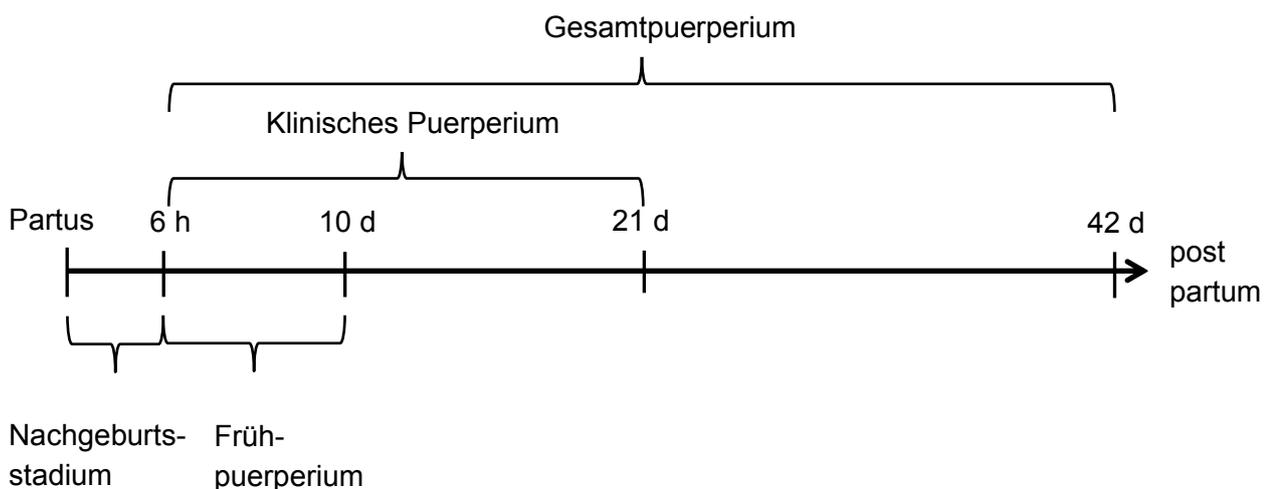


Abbildung 1: Zeitlicher Verlauf des Puerperiums modifiziert nach Grunert (1993a)

2.1.2 Unspezifische puerperale Infektionen und Intoxikationen

2.1.2.1 Definition

Es kann zwischen lokalen puerperalen Infektionen und allgemeinen puerperalen Intoxikationen und Infektionen unterschieden werden. Lokal begrenzt bleiben puerperale Infektionen bei stabiler Abwehrlage des Tieres und beschränkter Aggressivität der Erreger. Handelt es sich bei den Erregern um Toxinbildner oder werden saprophytisch zersetzte Lochien resorbiert, entwickelt sich eine allgemeine puerperale Intoxikation. Allgemeine puerperale Infektionen entstehen im Rahmen des Eindringens von Erregern aus dem Genitaltrakt in Blut- und Lymphgefäße und daraus resultierender Verbreitung im Körper. Allgemeine puerperale Intoxikationen und Infektionen können mit Fieber einhergehen (Bostedt, 1993).

2.1.2.2 Vorkommen und Bedeutung

Eine Erhöhung der Körperinnentemperatur tritt auch bei gesunden Tieren nach der Kalbung auf. Wenz et al. (2011) geben in ihrer Studie zur rektalen Körpertemperatur bei Milchkühen nach der Kalbung an, dass 14 % der gesunden Erstkalbinnen eine rektale Körpertemperatur über 39,6 °C und 15 % der gesunden Mehrkalbinnen eine rektale Körpertemperatur über 39,5 °C aufwiesen. Wagner et al. (2008) vermuten im Rahmen der Kalbung entstandene Gewebeverletzungen als Ursache für diese Temperaturerhöhungen. Dennoch kann eine Erhöhung der Körperinnentemperatur bedeutungsvoll sein. So konnten Wenz et al. (2011) die größten Temperaturunterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe im Zusammenhang mit infektiösen Puerperalerkrankungen feststellen.

2.1.3 Endometritis

2.1.3.1 Definition

Die Endometritis stellt eine oberflächliche, ausschließlich das Endometrium betreffende, Entzündung dar, die sich nicht weiter als auf das Stratum spongiosum erstreckt (Bondurant, 1999). Dabei spricht man von einer klinischen Endometritis, wenn 21 Tage oder länger post partum eitriger Uterusausfluss auftritt (in der Vagina feststellbar) oder wenn nach 26 Tagen post partum mukopurulenter Ausfluss in der Vagina diagnostizierbar ist (Sheldon et al., 2006). Die subklinische Endometritis stellt eine Entzündung des Endometriums dar, die normalerweise zytologisch festgestellt wird, ohne dass sich eitriges Sekret in der Vagina befindet (Gilbert et al., 1998; Sheldon et al., 2006). Dabei liegt eine subklinische Endometritis vor, wenn bei der Untersuchung der an Tag 21 bis 33 post partum entnommenen

zytologischen Uterusproben mehr als 18 % neutrophile Granulozyten festgestellt werden oder wenn die zytologische Untersuchung der an Tag 34 bis 47 post partum entnommenen Proben mehr als 10 % neutrophile Granulozyten ergibt und keine Anzeichen einer klinischen Endometritis vorhanden sind (Sheldon et al., 2006).

2.1.3.2 Vorkommen und Bedeutung

De Boer et al. (2014) geben an, dass die Angaben bezüglich der Prävalenz von Endometritiden bei Milchkühen in der Literatur mit 5-68 % stark voneinander abweichen. Als Ursache hierfür sehen sie unterschiedliche Untersuchungszeitpunkte, Diagnosemethoden und Definitionen der Endometritis sowie tatsächliche Prävalenzunterschiede.

Endometritiden sind eine häufige Ursache von Fruchtbarkeitsstörungen (Aurich und Grunert, 1996) und beeinflussen somit die Reproduktionsleistung negativ (Barlund et al., 2008; Gilbert et al., 2005). Milchkühe mit Endometritis weisen eine geringere allgemeine Trächtigkeitsrate auf (Gilbert et al., 2005). Ökonomische Verluste entstehen durch eine verlängerte Günstzeit, reduzierte Milchleistung und tierärztliche Therapiekosten (Aurich und Grunert, 1996).

2.1.3.3 Behandlungsansätze

Das allgemeine Behandlungsprinzip beruht auf einer Reduktion pathogener Bakterien und einer Unterstützung uteriner Abwehr- und Regenerationsmechanismen. Ziel ist es dabei, Entzündungsprozessen, die die Fruchtbarkeitsleistung negativ beeinflussen, entgegenzuwirken (LeBlanc, 2008). Die angewandten Behandlungsmethoden sind vielfältig und beinhalten antiseptische Lösungen (Knutti et al., 2000), intrauterine oder systemische Antibiotikagaben (Kasimanickam et al., 2005) oder den Einsatz von Hormonen, wie GnRH-Analoga und PGF_{2α} (Janowski et al., 2001). Laut Bretzlaff (1987) sollte eine Östrusinduktion erfolgen.

2.1.4 Metritis

2.1.4.1 Definition

Bei der Metritis handelt es sich um eine schwerwiegende Entzündung, die alle Uterusschichten betrifft (Bondurant, 1999). Die puerperale Metritis ist durch einen anormal vergrößerten Uterus und übelriechenden, wässrigen rotbraunen uterinen Ausfluss gekennzeichnet. Zudem treten Symptome einer systemischen Erkrankung, wie beispielsweise ein Abfall der Milchleistung und Fieber über 39,5 °C auf. Als klinische Metritis

wird ein ebenfalls anormal vergrößerter Uterus in Zusammenhang mit eitrigem uterinen Ausfluss ohne Zeichen einer systemischen Erkrankung bezeichnet (Sheldon et al., 2006).

2.1.4.2 Vorkommen und Bedeutung

Die Metritis tritt innerhalb der ersten 21 Tage post partum (Sheldon et al., 2006), hauptsächlich in der ersten Woche post partum auf. Ein Auftreten nach der zweiten Woche post partum ist dabei selten (Sheldon, 2004). Toni et al. (2015) nennen für die klinische Metritis Inzidenzen von 20 % für Erstkalbinnen und 9 % für Mehrkalbskühe. Goshen und Shpigel (2006) geben mit 18,6 % für Kühe und 30 % für Erstkalbinnen höhere Inzidenzen für klinische Metritiden an.

Die am häufigsten mit einer Metritis in Zusammenhang gebrachten Bakterien sind *Escherichia coli*, *Trueperella pyogenes* und verschiedene Anaerobier, wie *Fusobacterium necrophorum*, *Prevotella species* und *Bacteroides species* (Messier et al., 1984; Sheldon et al., 2004).

2.1.4.3 Behandlungsansätze

Im Vordergrund steht die parenterale antibiotische Therapie des erkrankten Tieres, vorzugsweise mit Cephalosporinen, wie Ceftiofur (Sheldon, 2004). Ceftiofur eignet sich auch zur Metritisprävention bei Tieren mit erhöhtem Risiko im Rahmen einer Nachgeburtshaltung (Risco und Hernandez, 2003) oder weiterer Risikofaktoren im Zusammenhang mit einer abnormen Kalbung (McLaughlin et al., 2013). Die ausschließliche systemische Therapie fieberhafter Tiere mit Ceftiofur stellt eine effektive Behandlungsalternative zu einer Kombinationstherapie aus lokaler und systemischer Antibiotikatherapie dar (Drillich et al., 2001). Im Hinblick auf die Reproduktionsleistung ist eine Kombinationstherapie aus parenteraler Amoxicillingabe und intrauteriner Oxytetracyclininfusion einer ausschließlich parenteralen Amoxicillintherapie überlegen (Armengol und Fraile, 2015).

Bei schweren Metritiden sieht Sheldon (2004) die Anwendung nichtsteroidaler Antiphlogistika angezeigt. Jeremejeva et al. (2012) konnten hingegen keinen höheren Effekt von NSAIDs in Kombination mit parenteraler Antibiotikagabe (Ceftiofur) in Hinblick auf klinische Heilung, Entzündungsparameter und Bakterienelimination im Uterus feststellen. Zudem unterschieden sich die Fruchtbarkeitsparameter nicht von denen der unbehandelten Kontrollgruppe. Tiere mit einer Kombinationstherapie aus parenteraler Antibiotikabehandlung und anschließender zweimaliger PGF_{2α}-Gabe wiesen die gleichen Fruchtbarkeitsparameter wie gesunde Tiere auf, zeigten jedoch höhere Entzündungsparameter (Körperinnentemperatur und

Haptoglobinkonzentration im Blut) als die Vergleichsgruppen (Jeremejeva et al., 2012). Drillich et al. (2007) konnten keinen positiven Effekt einer einmaligen, eine systemische Antibiotikatherapie ergänzenden, Flunixin Meglumine-Gabe auf die klinische Heilung und die Fruchtbarkeitsleistung feststellen.

2.1.5 Nachgeburtshaltung (Retentio secundinarum)

2.1.5.1 Definition

Unter einer Nachgeburtshaltung (NGV) versteht man den verzögerten Abgang der Eihäute. Das Nachgeburtstadium ist dabei über den physiologischen Zeitraum hinaus verlängert (Grunert, 1993d). Zum Zeitpunkt, ab welchem eine Nachgeburtshaltung vorliegt, werden in der Literatur unterschiedliche Angaben gemacht. Dieser reicht von 6 Stunden (van Werven et al., 1992) über 12 Stunden (Drillich et al., 2003) bis zu 24 Stunden post partum (Kudlác, 1973; Sheldon, 2004).

2.1.5.2 Vorkommen und Bedeutung

Angaben über die Häufigkeit des Vorkommens variieren. Grunert (1993b) schätzt das Auftreten der Nachgeburtshaltung auf 3-8 %, wobei er in Problembetrieben Prävalenzen über 60 % für möglich hält. Kudlác (1973) nennt Häufigkeiten von 5-20 %. Kühe mit einer Nachgeburtshaltung weisen ein verlängertes Puerperium mit schlechteren Fruchtbarkeitsaussichten auf (Bostedt, 1979). In einer von Bostedt (1979) durchgeführten Studie kam es bei 93,1 % der Kühe nach Nachgeburtshaltung zu einer unterschiedlich stark ausgeprägten puerperalen Endometritis. Auch ovarielle Funktionsstörungen in der Serviceperiode traten mit 37,3 % häufig auf (Bostedt, 1979).

2.1.5.3 Behandlungsansätze

Laut Kudlác (1973) basiert die Therapie der Nachgeburtshaltung auf vier Behandlungsgrundsätzen:

1. Rechtzeitige Plazentabeseitigung
2. Bekämpfung pathogener Bakterien im Uterus
3. Unterstützung der Uteruskontraktionen
4. Stimulierung der Abwehrmechanismen des Körpers

Die Behandlung, insbesondere im Hinblick auf die manuelle Ablösung der Nachgeburt, wird kontrovers diskutiert. Drillich und Heuwieser (2004b) sehen die manuelle Abnahme der

Nachgeburt kritisch, da durch die Manipulation Läsionen gesetzt und intrauterine Abwehrmechanismen geschädigt werden. Grunert und Andresen (1996) empfehlen eine lokale chemotherapeutische Uterustherapie im Zusammenhang mit Schweregeburten. Bei erhöhter Körperinnentemperatur und gestörtem Allgemeinbefinden sehen sie eine zusätzliche systemische Chemotherapie angezeigt. Goshen und Shpigel (2006) konnten keinen Effekt einer lokalen intrauterinen Behandlung der Nachgeburtshaltung mit Chlortetrazyklin auf die Reproduktions- und Milchleistung feststellen. Dagegen konnte eine verbesserte Reproduktions- und Milchleistung nach intrauteriner Behandlung der primären klinischen Metritis erzielt werden. Obwohl sich meist im Anschluss an eine Nachgeburtshaltung eine klinische Metritis entwickelt, konnte hier kein Effekt einer intrauterinen Therapie festgestellt werden, was Goshen und Shpigel (2006) als Hinweis auf einen schädlichen Einfluss dieses Behandlungsschemas bei Nachgeburtshaltung deuten. Drillich et al. (2006) konnten zeigen, dass weder eine lokale antibiotische Therapie noch eine manuelle Nachgeburtshaltung noch eine Kombination dieser Therapiemöglichkeiten zu einer stärkeren klinischen Verbesserung oder Reproduktionsleistung beitragen als eine alleinige systemische Therapie mit Ceftiofur bei Tieren mit erhöhter Körperinnentemperatur. Der alleinige gezielte systemische Einsatz von Ceftiofur ist somit in der Lage, den Antibiotikaverbrauch zu senken (Drillich et al., 2006). Durch den lokalen Einsatz antibiotischer Uterusstäbe kann ein ausreichend hoher Wirkstoffspiegel über einen bestimmten Zeitraum nur schwer erreicht werden (Drillich und Heuwieser, 2004b). Oxytozingaben zum Zeitpunkt der Geburt können zur Verhinderung einer Nachgeburtshaltung beitragen (Sheldon, 2004). Die Wirksamkeit verschiedener Uterotonika bei bestehender Nachgeburtshaltung ist als fraglich anzusehen (Drillich und Heuwieser, 2004b; Sheldon, 2004).

2.1.6 Scheidenverletzungen

2.1.6.1 Definition

Frische Verletzungen entstehen oft während der Geburt. Ursächlich können unsachgemäße Hilfeleistungen oder übermäßig starke Wehentätigkeiten sein (Berchtold und Rüscher, 1993). Betroffen sind dabei der Hymenalringbereich, die Labien oder das Perineum (de Kruif, 1999). Scheidenverletzungen entstehen meist bei Geburtsstörungen. Es kann zwischen oberflächlichen und perforierenden Verletzungen unterschieden werden (Grunert, 1993c).

2.1.6.2 Vorkommen und Bedeutung

Das Vorkommen von Scheidenverletzungen variiert stark in Abhängigkeit von der Erweiterungsbereitschaft der weichen Geburtswege, der Größe der Frucht sowie der Qualität der durchgeführten Geburtshilfe (Lensch, 1973). Farhoodi et al. (2000) geben eine Prävalenz von 1,9 % für rektovaginale Risswunden 3. Grades an, wobei Erstkalbinnen ein erhöhtes Risiko aufweisen. Vulvovaginale Verletzungen treten vor allem im Zusammenhang mit geburtshilflichen Maßnahmen auf, insbesondere bei zu früh erfolgter Geburtshilfe. Dabei nennen Kovács et al. (2016) in ihrer Studie zum Einfluss des Kalbeverlaufs auf die postpartale Gesundheit Häufigkeiten zwischen 0 und 80 % in Abhängigkeit von der Studiengruppe. Demnach zeigten Tiere ohne geburtshilfliche Maßnahmen, die in einer Gruppenabkalbebox kalbten keine Scheidenverletzungen. Bei Kühen, die ohne Geburtshilfe in einer separaten Abkalbebox kalbten, traten bei 9,5 % der Tiere vulvovaginale Verletzungen auf. Der Anteil an Scheidenverletzungen bei Tieren, bei denen die Geburtshilfe zeitlich korrekt erfolgte, wird mit 18,8 % angegeben, bei Tieren, bei denen die Geburtshilfe zu früh erfolgte mit 80 %.

Scheidenverletzungen, insbesondere perforierende, können Ausgangspunkt für Infektionen sein. Bei ausgeprägten Scheidenverletzungen kann es zur Bildung von Narbengewebe kommen, das bei späteren Deckakten und Geburten ein Hindernis darstellen kann (Grunert, 1993c).

2.1.6.3 Behandlungsansätze

Scheidenverletzungen sollten antiphlogistisch sowie lokal und systemisch antibiotisch behandelt werden. Frische perforierende Verletzungen sind chirurgisch zu versorgen (Grunert, 1993c).

2.1.7 Bedeutung von Puerperalstörungen

Die Fruchtbarkeit des Milchrindes ist entscheidend für seine Nutzungsdauer. Die Jahresberichte der Landeskontrollverbände belegen, dass Unfruchtbarkeit eine der Hauptabgangsursachen darstellt. So werden im Jahresbericht 2014 des Landeskontrollverbands Berlin-Brandenburg eV Fruchtbarkeitsstörungen mit 13,4 % als vierthäufigste Abgangsursache bei den an der Milchleistungsprüfung teilnehmenden Kühen genannt (Anonym, 2014a). Zahlreiche Studien belegen, dass Reproduktionsstörungen eine der häufigsten Abgangsursachen in Milchkuhherden, meist sogar die häufigste Abgangsursache darstellen (Ahlman et al., 2011; Brickell und Wathes, 2011; Chiumia et al.,

2013; Seegers et al., 1998; Stevenson und Lean, 1998). Je später eine Kuh im Laufe der Laktation tragend wird, desto höher ist ihr Abgangsrisiko (Schneider et al., 2007). Ungewollte Tierabgänge gehen mit ökonomischen Verlusten einher, die bei Abgängen aufgrund von Reproduktionsstörungen besonders hoch ausfallen (Seegers et al., 1998). Kosten, die im Zusammenhang mit Tierabgängen entstehen, setzen sich zum einen durch Aufzuchtkosten der für die Remontierung benötigten Färsen und zum anderen durch unzureichend genutzte potentielle Milchleistungen der abgehenden Tiere zusammen (Brickell und Wathes, 2011; Schneider et al., 2007). Dabei hängt die Wirtschaftlichkeit einer Rinderherde mit deren Fruchtbarkeitsleistung zusammen (Arbeiter, 1989). Die Kosten einer unnötig verlängerten Gützeit betragen 2 bis 4 Euro pro Tag (Jung, 2009).

Bostedt (1979) sieht Störungen im Nachgeburtsstadium und Puerperium als häufige Ursache zeitweiser und anhaltender Sterilität. Dabei stellen die ersten ca. 28 Tage post partum den für Fruchtbarkeitsstörungen anfälligsten Zeitraum dar (Arbeiter, 1989).

Die konventionelle Behandlung akuter geburtsbedingter Erkrankungen in der Puerperalphase beim Milchrind sieht häufig die Verwendung antibiotischer Arzneimittel vor (Drillich et al., 2002). Doch auch alternative Behandlungsmethoden, wie die Homöopathie, kommen bereits zum Einsatz (Rehorst, 2001).

2.2 Homöopathie

2.2.1 Grundsätzliches zur Homöopathie

2.2.1.1 Ursprung

Der Begriff „Homöopathie“ stammt aus der griechischen Sprache und setzt sich aus den beiden Worten homoios = ähnlich und pathos = Leid zusammen. Begründet wird die Homöopathie von dem deutschen Arzt Samuel Hahnemann, der von 1755 bis 1843 lebte. Bis 1796 legt Hahnemann die Grundprinzipien der Homöopathie fest. Die Erweiterung des Potenzierens erfolgt 1827 (Schmidt, 2007). Obwohl Hahnemann Humanmediziner ist und die Homöopathie zur Behandlung des Menschen entwickelt und einsetzt, weist er daraufhin, dass die Homöopathie höchstwahrscheinlich auch in der Tiermedizin nützlich sein könne (Kaiser, 1989).

2.2.1.2 Grundpfeiler

Die Homöopathie beruht ursprünglich auf vier Prinzipien: der Verwendung von Einzelmitteln, der Prüfung an Gesunden, dem Ähnlichkeitsprinzip und der Verwendung kleinster Arzneigaben (Schmidt, 1993).

Laut Schmidt (1993) lehnt Hahnemann die Verwendung von Arzneimittelgemischen ab, da dies keine Aussage über die Wirkungen der einzelnen Inhaltsstoffe ermögliche und der Effekt der Arzneimittelmischung nicht vorhersehbar sei. Die experimentelle Ermittlung der Wirkung an gesunden Menschen soll der Verwechslung möglicher Krankheitssymptome mit Arzneimittelwirkungen vorbeugen. Nach dem „Ähnlichkeitsprinzip“ soll „Ähnliches durch Ähnliches geheilt werden“ (Hahnemann, 1810). Dieses Prinzip beruht vor allem auf einem Selbstversuch Hahnemanns mit Chinarinde, die zur Wechselfiebertherapie eingesetzt wird. Die Chinarinde verursacht bei ihm die gleichen Symptome, wie eine Wechselfiebererkrankung (Schmidt, 2007). Auch durch weitere Beobachtungen, wie beispielsweise die Möglichkeit Menschenpocken durch die Vakzinierung mit Kuhpocken zu bekämpfen (Schmidt, 1993), stützt er sein Ähnlichkeitsprinzip. Das vierte Prinzip ist die Verwendung kleinster Arzneigaben zur Vermeidung einer starken Erstverschlimmerung, die Hahnemann aufgrund der Ähnlichkeit der bewirkten Symptomatik zum einen durch das verwendete Arzneimittel und zum anderen durch die behandelte Erkrankung gegeben sieht (Schmidt, 1993). Laut Schmidt (1993) stellt die Potenzierung eine Ergänzung dieses Grundprinzips dar. Den Begriff des Potenzierens prägt Hahnemann, da er die Beobachtung macht, dass eine schrittweise Verdünnung, Verreibung und Verschüttelung von Arzneistoffen eine Zunahme ihrer homöopathischen Kraft bewirkt. Hahnemann wendet dabei vor allem Verdünnungen im Verhältnis 1:100 an, mit der Einführung des Potenzierens sind auch Potenzen im Verhältnis 1:50000 möglich (Schmidt, 2007).

Heute kennt die Homöopathie drei Formen der Potenzierung: D-Potenzen (Dezimal, Potenzierung in zehnfachen Verdünnungsschritten), C-Potenzen (Potenzierung in hundertfachen Verdünnungsschritten) und LM- oder Q-Potenzen (Potenzierung in fünfzigtausendfachen Verdünnungsschritten) (Gnagl, 2005b).

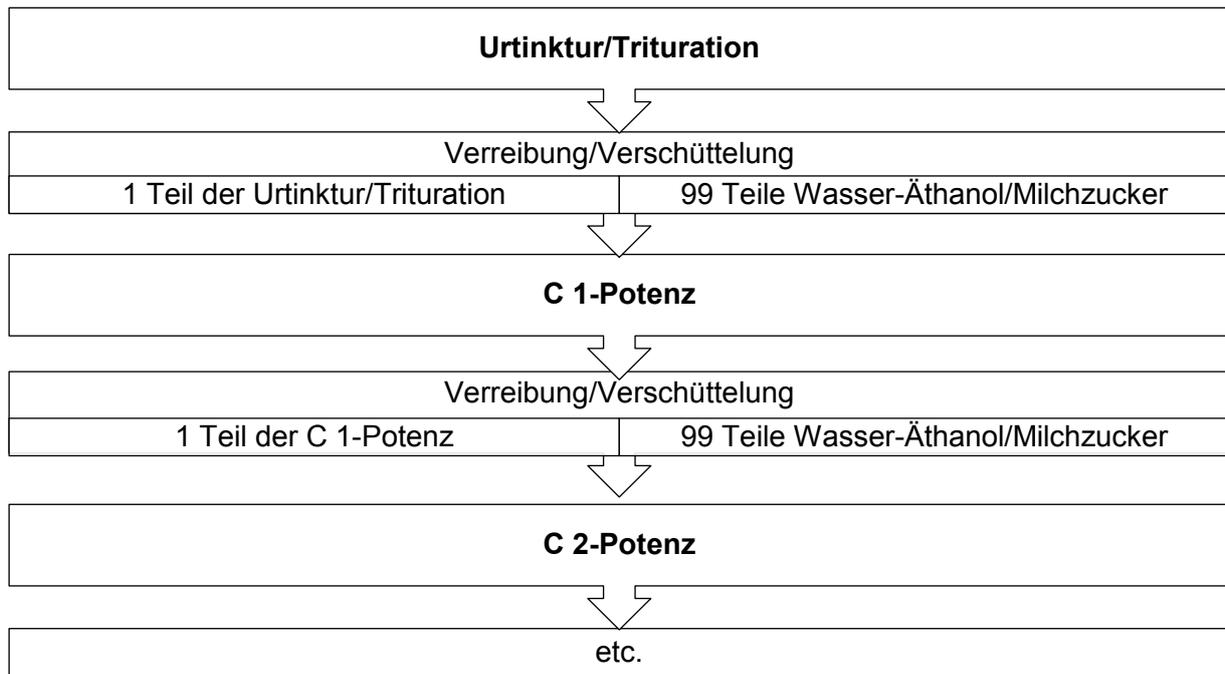


Abbildung 2: Herstellung von C-Potenzen (modifiziert nach Deutscher Homöopathischer Arzneibuchkommission, 2014)

2.2.1.3 Klassische und klinische Homöopathie

Unter der klassischen Homöopathie versteht man eine nach den Prinzipien Hahnemanns ausgerichtete Homöopathie. Eine sich an der Erkrankung oder dem Symptom orientierende Homöopathie, bei der auch mehrere homöopathische Mittel kombiniert werden können, wird als klinische Homöopathie bezeichnet (Deiser, 2008).

Schmidt (2003) stellt diese zwei Richtungen der Homöopathie gegenüber. Demnach orientiert sich die klassische Homöopathie am Spätwerk Hahnemanns. Die klinische Homöopathie orientiert sich bei der Wahl des homöopathischen Arzneimittels an den klinisch relevanten Symptomen des Patienten, wobei Tiefpotenzen zum Einsatz kommen, die über einen längeren Zeitraum gegeben werden. Demgegenüber wird in der klassischen Homöopathie lediglich eine Dosis einer Hochpotenz verabreicht (Schmidt, 2003).

2.2.2 Verbreitung und Bedeutung heute

2.2.2.1 Im humanmedizinischen Bereich

Die Homöopathie wird jedoch nicht nur durch Hahnemann selbst eingesetzt, vielmehr zeigt die Anwendung heute sowohl im humanmedizinischen als auch im veterinärmedizinischen Bereich eine steigende Tendenz. Schmidt (2007) sieht einen Wiederanstieg des Interesses an alternativmedizinischen Verfahren in den 1980er und 1990er Jahren in Deutschland

gegeben. Den Einzug der Homöopathie in die medizinische Universitätsausbildung, der beispielsweise durch die Aufnahme der Homöopathie in den Gegenstandskatalog der ärztlichen Prüfung deutlich wird, begründet er mit einer wachsenden Aufmerksamkeit. Schüppel und Schlich (1994) untersuchen 1992 die Verbreitung der Homöopathie unter deutschen Ärzten mithilfe einer retrospektiven Erhebung. Dabei legen sie besonderes Augenmerk auf den Anteil der Ärzte, der berechtigt ist die Zusatzbezeichnung „Homöopathie“ zu tragen. Die Auswertung der Daten ergibt, dass seit den 1980er Jahren bis 1992 ein Anstieg der Ärzte mit der Zusatzbezeichnung „Homöopathie“ zu verzeichnen ist. Insgesamt führen 1992 2037 Ärzte (0,59 %) in Deutschland die Zusatzbezeichnung „Homöopathie“. Laut Schüppel und Schlich (1994) zeigt sich eine gute Übereinstimmung mit den Mitgliederzahlen des Deutschen Zentralvereins homöopathischer Ärzte. Heute zählt dieser ca. 4000 Mitglieder

(Anonym, 2015d). Fisher und Ward (1994) stellen ebenfalls eine Zunahme alternativmedizinischer Behandlungsmethoden im humanmedizinischen Bereich, einschließlich der Homöopathie, in Europa fest. Auch in jüngerer Zeit wird die steigende Bedeutung der Alternativmedizin deutlich. So wird im Jahr 2008 erstmals eine Professur für Komplementärmedizin an der Charité in Berlin vergeben (Anonym, 2008).

Laut einer repräsentativen Befragung in Deutschland durch das Institut für Demoskopie in Allensbach ist die Homöopathie 94 % der deutschen Bevölkerung ein Begriff. Vergleicht man die Bekanntheit in Westdeutschland im Jahr 1975 mit 2014 zeigt sich eine Zunahme von 19 %. Der Anteil der Bevölkerung, der angibt, schon einmal homöopathische Arzneimittel verwendet zu haben, ist seit 2009 von 53 % auf 60 % gestiegen. Davon geben 48 % an, ausschließlich positive Erfahrungen bezüglich des Heilungserfolges gemacht zu haben. Am häufigsten werden homöopathische Arzneimittel bei Erkältungen und grippalen Infekten eingesetzt. Da lediglich 12 % der Bevölkerung eine Einnahme homöopathischer Arzneimittel explizit ausschließt, wird von einer weiteren Zunahme des homöopathischen Nutzerkreises ausgegangen (de Sombre, 2014).

2.2.2.2 Im veterinärmedizinischen Bereich

Die Homöopathie spielt jedoch nicht nur in der Humanmedizin eine Rolle. So umfasst der Deutsche Zentralverein homöopathischer Ärzte neben Ärzten, Zahnärzten, und Apothekern auch Tierärzte mit einer homöopathischen Zusatzausbildung (Anonym, 2015c).

Alternativmedizinische Verfahren werden sowohl von Tierärzten als auch von Therapeuten ohne veterinärmedizinische Ausbildung eingesetzt (Hektoen, 2005). Das Haupteinsatzgebiet der Homöopathie im Bereich der Kleintiermedizin liegt in der Behandlung chronischer Erkrankungen, für die in der Schulmedizin oft nur palliative Behandlungsmethoden zur

Verfügung stehen. Die Verwendung in der ökologischen Landwirtschaft ist durch gesetzliche Vorgaben beeinflusst (Hektoen, 2005). So sieht die Verordnung (EG) Nr. 889/2008 eine bevorzugte Verwendung homöopathischer Arzneimittel gegenüber chemisch-synthetischen Arzneimitteln vor. Dabei gilt die Prämisse, dass die Wirksamkeit bei der jeweiligen Tierart und Erkrankung gewährleistet ist (Europäische Kommission, 2008). Als weitere mögliche Einflussfaktoren auf den Einsatz homöopathischer Arzneimittel in der Landwirtschaft nennt Hektoen (2005) ideologische Überzeugungen der Landwirte und ökonomische Gesichtspunkte, da Homöopathika günstig sind und zudem keine Wartezeiten auf Milch oder Fleisch anfallen.

In einer von Leon et al. (2006) durchgeführten Studie zur Homöopathie in der Landwirtschaft werden 673 konventionelle Landwirtschaftsbetriebe zu homöopathischen Arzneimitteln befragt. Dabei handelt es sich bei 43 % um Betriebe mit ausschließlicher Schweinehaltung und bei 13 % um reine Milchviehbetriebe. Die restlichen Betriebe sind Mischbetriebe, die Rinder, Schweine und/oder Geflügel halten. Die Ergebnisse zeigen, dass ein Drittel der befragten Landwirte Homöopathika zur Tierbehandlung verwendet. 27,8 % der homöopathische Arzneimittel anwendenden Landwirte geben an, Heilerfolge bis zu 60 % beim Einsatz homöopathischer Arzneimittel zu erreichen, 31,5 % benennen Heilerfolge bis 80 % und 16,5 % geben an, bis zu 100%ige Heilerfolge zu erzielen. Als wichtigsten Grund für die Anwendung von Homöopathika werden die durch den Landwirt selbst und auch den behandelnden Tierarzt beobachtete Wirksamkeit angegeben. Des Weiteren spielen wegfallende Wartezeiten, niedrige Kosten der homöopathischen Arzneimittel, Unzufriedenheit mit der Wirksamkeit allopathischer Arzneimittel sowie die Resistenz- und Rückstandsproblematik eine Rolle. Leon et al. (2006) schlussfolgern, dass für konventionelle Landwirte ideologische Gründe bei der Entscheidung homöopathische Arzneimittel zu verwenden eine untergeordnete Rolle spielen. Neben der Befragung konventioneller Landwirtschaftsbetriebe führen Leon et al. (2006) eine Umfrage bei 362 ökologisch wirtschaftenden Betrieben durch. Hier zeigt sich, dass fast drei Viertel dieser Landwirte homöopathische Arzneimittel verwenden. Der im Vergleich zu konventionellen Betrieben größere Anteil ökologisch wirtschaftender Betriebe, die Homöopathika verwenden, sowie der innerhalb eines ökologischen Betriebes häufigere Einsatz homöopathischer Arzneimittel sehen Leon et al. (2006) zum einen durch gesetzliche Auflagen und zum anderen durch ideologische Gesichtspunkte begründet.

2.2.3 Homöopathie in der evidenzbasierten Medizin

Subjektiv werden homöopathische Arzneimittel von einem Teil ihrer Anwender als wirksam erachtet (Leon et al., 2006). Dabei stellt sich die Frage nach objektiven Belegen für eine

Wirksamkeit homöopathischer Präparate. Evidenzbasierte Medizin ist der gewissenhafte, eindeutige und vernünftige Gebrauch der aktuell besten Belege in der Entscheidungsfindung bezüglich der medizinischen Betreuung individueller Patienten (Sackett et al., 1996). Für Sackett et al. (1996) bedeutet dies in der Praxis einen Zusammenschluss individueller klinischer Fachkompetenz, die ein Arzt im Laufe seines Berufslebens durch Erfahrung sammelt, mit den besten verfügbaren externen klinischen Belegen aus systematischer Forschung. Der gemeinsame Bundesausschuss (Anonym, 2009) unterscheidet die Evidenzklassifizierung diagnostischer Methoden (Evidenzstufen: I-IV) von der Evidenzklassifizierung therapeutischer Methoden (Evidenzstufen: I-V). Die höchste Evidenzstufe bilden in beiden Klassifizierungen systematische Übersichtsarbeiten zu randomisierten Studien. Die erste systematische Übersichtsarbeit zu placebokontrollierten Studien zur Homöopathie in der Veterinärmedizin stammt von Mathie und Clausen (2014). Mithilfe dieser Übersichtsarbeit soll das Verzerrungsrisiko beurteilt und der Effekt einer homöopathischen Behandlung verglichen mit einer Placebobehandlung quantifiziert werden. Dabei werden nur von Experten begutachtete („peer-reviewed“) Studien in die Übersichtsarbeit aufgenommen. Die ausgewählten Studien werden hinsichtlich ihres Risikos auf Verzerrung und eines persönlichen Interessenskonfliktes bewertet. Insgesamt werden 18 Studien als geeignet beurteilt, von denen zwei Studien bewertet werden, zuverlässige Belege zu liefern und dabei frei von persönlichem Interesse zu sein. Demnach belegt eine der beiden Studien einen prophylaktischen Effekt einer homöopathischen Behandlung mit Coli bei durch *E. coli* bedingtem Ferkeldurchfall (Camerlink et al., 2010). Die zweite Studie hingegen kommt zu dem Schluss, dass eine individualisierte homöopathische Behandlung klinischer Mastitiden bei Milchkühen keinen größeren Effekt aufweist als eine Placebobehandlung (Hektoen et al., 2004). Durch die uneinheitlichen Ergebnisse dieser beiden Studien kommen Mathie und Clausen (2014) zu dem Schluss, dass sich keine allgemeingültigen Schlussfolgerungen zur homöopathischen Wirksamkeit ziehen lassen. Zusätzlich führen Mathie und Clausen (2015a) eine ergänzende Metaanalyse der Studien ihrer systematischen Übersichtsarbeit durch. Dabei testen sie die Hypothese, dass es einen Unterschied zwischen homöopathischer Behandlung und Placebothherapie gibt. Die einfließenden Studien umfassen sowohl therapeutische als auch prophylaktische homöopathische Maßnahmen. Dabei kommt sowohl individualisierte als auch nicht-individualisierte Homöopathie zum Einsatz. Davon werden drei Studien von Mathie und Clausen (2015a) bewertet, zuverlässige Belege zu liefern (Camerlink et al., 2010; Cracknell und Mills, 2008; Hektoen et al., 2004), und zwei dieser Studien auch frei von persönlichem Interesse zu sein (Camerlink et al., 2010; Hektoen et al., 2004). Dabei finden Mathie und Clausen nur sehr limitierte Belege für einen Unterschied zwischen homöopathischer und Placebobehandlung, da in die Analyse, die signifikante Effekte der Homöopathie ermittelt,

nur sehr wenige und ungleiche Studien eingeschlossen werden können, sodass keine beständigen Rückschlüsse möglich sind. Mathie und Clausen (2015b) bewerten daher die Belege, ob es einen Unterschied zwischen homöopathischer und Placebobehandlung beim Tier gibt, als unschlüssig.

Eine weitere systematische Übersichtsarbeit zu von wissenschaftlichen Experten geprüfter Literatur („peer-reviewed“) von Mathie und Clausen (2015b) liefert einen Überblick über randomisierte kontrollierte Studien in der Tiermedizin, bei denen die Kontrollgruppe keine Placebogruppe ist. Diese Übersichtsarbeit verdeutlicht die schlechte Datenlage im Bereich der Veterinärmedizin. 20 Studien werden analysiert, von denen keine sichere Belege liefern kann. Drei Studien mit unsicherem Verzerrungsrisiko und ohne persönliches Interesse der Autoren können identifiziert werden. In diesen Studien werden prophylaktische nicht-individualisierte homöopathische Maßnahmen mit konventionellen Maßnahmen kombiniert und gegen alleinige konventionelle Maßnahmen getestet. Keine der drei Studien kann einen Unterschied zwischen kombinierter homöopathischer Therapie und der aktiven Kontrollgruppe feststellen. Der statistische Vergleich liefert dabei keine signifikanten Belege für einen höheren oder geringeren Effekt einer homöopathischen und konventionellen Kombinationstherapie, verglichen mit einer ausschließlich konventionellen Therapie. Daraus schlussfolgern Mathie und Clausen (2015b), dass aufgrund der geringen Zuverlässigkeit der zur Verfügung stehenden Daten zum aktuellen Zeitpunkt keine nützlichen Erkenntnisse bezüglich der homöopathischen Wirksamkeit beim Tier gewonnen werden können.

Der Deutsche Zentralverein homöopathischer Ärzte (Anonym, 2013) stellt fest, dass ein pharmakologischer oder physikalischer Wirkmechanismus für homöopathische Arzneimittel nicht bekannt ist. Die Schwierigkeiten eines Wirksamkeitsnachweises in der Homöopathie werden im Arzneimittelgesetz berücksichtigt. So müssen homöopathische Arzneimittel nicht zugelassen, sondern lediglich registriert werden (§ 38 AMG), da eine Arzneimittelzulassung die Prüfung der Wirksamkeit des Arzneimittels beinhaltet (§ 25 AMG) (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2015).

2.2.4 Überblick über Studien zur Homöopathie in der Veterinärmedizin

Klinische Studien zur Homöopathie gehen überwiegend der Frage nach, ob es einen Unterschied zwischen der homöopathischen Behandlung und einer Placebobehandlung gibt (Hektoen, 2005). Clausen und Albrecht (2010) geben einen Überblick über Studien zum Thema Homöopathie im Bereich der Veterinärmedizin. Dabei beziehen sie sich auf eine durch die Karl und Veronica Carstens-Stiftung, Europas größte Stiftung zur Forschungsunterstützung im komplementär- und alternativmedizinischen Bereich, finanzierte Datenbank („Veterinary Clinical Research-Database in Homeopathy“). Im Vergleich zur

Humanmedizin existieren in der Veterinärmedizin deutlich weniger Studien, die sich mit dem Themengebiet der Homöopathie befassen. Clausen und Albrecht (2010) verzeichnen erst in jüngerer Zeit eine steigende Zahl an Publikationen. Zum Zeitpunkt der durch Clausen und Albrecht (2010) durchgeführten Analyse zählt die Datenbank etwa 200 Eintragungen, in überwiegend englischer und deutscher Sprache. In mehr als der Hälfte der Fälle handelt es sich um randomisierte klinische Studien. Die übrigen Veröffentlichungen stellen nicht-randomisierte klinische Studien, Beobachtungsstudien, Medikamentenerprobungen, Fallberichte und Fallserien dar. Dabei beziehen sich die Untersuchungen insgesamt auf acht Tierarten, wobei sich der überwiegende Teil mit Rindern beschäftigt. Die restlichen Studien befassen sich mit Schweinen, Hunden, Pferden, Geflügel, Nagetieren, Katzen und Schafen. Die Hälfte der Studien fällt in den Bereich der Gynäkologie, besonderes Augenmerk wird dabei auf Euter und Fruchtbarkeit gelegt. An zweiter Stelle stehen Studien zur inneren Medizin, gefolgt von Studien zur Ernährung und Parasitologie. Die übrigen Studien fallen in unterschiedliche Fachbereiche.

Da sich der überwiegende Teil der Publikationen mit landwirtschaftlichen Nutztieren beschäftigt, schlussfolgern Clausen und Albrecht (2010), dass vor allem wirtschaftliche Interessen als Studienmotivation eine Rolle spielen. In einem Großteil der Studien wird angegeben, dass homöopathisch unterstützte Gesundheitskonzepte im Nutztierbereich zur Reduktion des Einsatzes chemotherapeutischer Arzneimittel beitragen können. Einige Studien können jedoch keinen Effekt einer homöopathischen Behandlung nachweisen. Clausen und Albrecht (2010) weisen diesbezüglich auf die Notwendigkeit zukünftiger Metaanalysen und systematischer Überprüfungen hin.

2.2.5 Kritische Betrachtung der Homöopathie

Doch neben zahlreichen Befürwortern der Homöopathie gibt es ebenso kritische Betrachter. So verweist beispielsweise Schmidt (2007) darauf, dass die Prinzipien der Homöopathie, die bis heute angewendet werden, zum einen von einer einzigen Person (Samuel Hahnemann) begründet sind und zum anderen aus einer Zeit stammen, die sich technologisch, sozial, politisch und medizinisch deutlich von unseren heutigen Bedingungen unterscheidet. Schmidt (2007) zeigt auf, dass dies im starken Gegensatz zur heute vertretenen Meinung steht, dass Wissenschaft einem ständigen Wandel unterliegt und unterliegen muss, um einen Anspruch auf Gültigkeit und Aktualität erheben zu können.

Krämer und Habermann (1997) setzen mit ihrer Kritik an einem der ursprünglichen Prinzipien der Homöopathie an, dem Ähnlichkeitsprinzip. Die beiden Ärzte wiederholen den von Hahnemann unternommenen Selbstversuch mit Chinarinde in unterschiedlichen Dosierungen unter Kontrolle von Körpertemperatur, Puls und Blutdruck. Das Ergebnis zeigt

keine Veränderungen der untersuchten Parameter im Verlauf des Versuchs. Auch Ernst (1997) weist auf Schwächen des Ähnlichkeitsprinzips hin, da er keine Vereinbarkeit mit physikalischen und chemischen Gesetzen gegeben sieht. Mithilfe einer systematischen Überprüfung verschiedener Metaanalysen und Retrospektivarbeiten hinterfragt Ernst (2002) die Wirksamkeit homöopathischer Therapien in der Humanmedizin. Insgesamt schließt er 17 Arbeiten in seine Studie ein, von denen sich sechs auf die gleiche Metaanalyse beziehen. Diese sechs Arbeiten kommen zu dem Ergebnis, dass die in der Metaanalyse dargestellten positiven Resultate einer kritischen Analyse nicht standhalten können. In den elf weiteren Rückblickstudien können ebenfalls keine überzeugenden Beweise für eine Wirksamkeit erbracht werden. Kein untersuchtes Krankheitsbild reagierte auf eine homöopathische Behandlung besser als auf eine Placebothherapie oder andere Kontrollmaßnahmen. Shang et al. (2005) führen eine vergleichende Studie zwischen placebokontrollierten Homöopathiestudien und placebokontrollierten Studien der konventionellen Humanmedizin durch. Hintergrund dieser Studie ist, dass positive Ergebnisse durch eine Verzerrung (Bias), sowohl in der Durchführung als auch in der Auswertung von Studien, hervorgerufen werden können. Shang et al. (2005) betrachten 110 homöopathische und 110 vergleichbare konventionell medizinische Studien und kommen zu dem Ergebnis, dass beide Studiengruppen von Verzerrung betroffen sind. Bei der Analyse der ausschließlich größeren Studien höherer Qualität kommen Shang et al. (2005) zu dem Schluss, dass für homöopathische Arzneimittel nur ein schwacher Beweis für spezifische Wirksamkeit erbracht werden kann, wohingegen für Allopathika starke Belege einer spezifischen Wirksamkeit vorliegen. Sie sehen darin eine Bestätigung, dass es sich bei der Wirkung homöopathischer Arzneimittel um Placeboeffekte handelt.

2.2.6 Geht der Effekt homöopathischer Arzneimittel über einen Placeboeffekt hinaus?

Neben der von Shang et al. (2005) durchgeführten Analyse gibt es weitere systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen, die die Hypothese testen, ob es einen Unterschied zwischen den klinischen Effekten einer homöopathischen Behandlung und Placeboeffekten gibt (Tabelle 1).

Tabelle 1: Gegenüberstellung von systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen zur Homöopathie mit positivem bzw. negativem Ergebnis

Positives Ergebnis	Negatives Ergebnis	Unentschieden aufgrund geringer oder unklarer Beweise
Jacobs et al. (2003)	Ernst (1999)	Lüdtke und Rutten (2008)
Linde et al. (1997)	Ernst (2011)	Mathie et al. (2014)
Lüdtke und Wiesenauer (1997)	Shang et al. (2005)	

Bei einigen Metaanalysen ist eine eindeutige positive oder negative Bewertung der Ergebnisse nicht möglich. Dabei meint eine positive Beurteilung eine feststellbare Überlegenheit der Homöopathie gegenüber einem Placeboeffekt. Ist kein Unterschied zwischen homöopathischer Behandlung und Placebothherapie feststellbar, liegt ein negatives Ergebnis vor. Linde et al. (1997) führen eine Metaanalyse placebokontrollierter Studien durch. Dabei untersuchen sie, ob klinische Effekte der Homöopathie mit Placeboeffekten gleichzusetzen sind und kommen zu dem Schluss, dass die Effekte homöopathischer Behandlungen nicht ausschließlich mit einem Placeboeffekt begründet werden können. Gleichzeitig geben Linde et al. (1997) an, dass aus den betrachteten Studien kein klarer Wirksamkeitsnachweis für die Homöopathie in Bezug auf eine bestimmte Erkrankung erfolgen kann. Sterne et al. (2001) führen eine kritische Betrachtung verschiedener Metaanalysen durch und kommen bei der Analyse der von Linde et al. (1997) durchgeführten Metaanalyse zu dem Schluss, dass die darin festgestellten Effekte auf eine Publikationsverzerrung und ungenügende methodische Qualitäten der Studien zurückzuführen sind.

Lüdtke und Wiesenauer (1997) stellen in einer Metaanalyse zur homöopathischen Behandlung von Heuschnupfen eine Überlegenheit der homöopathischen Behandlung gegenüber einer Placebothherapie fest, die sogar mit einer konventionellen Antihistaminikabehandlung vergleichbar sein soll. Die Autoren geben jedoch an, dass eine mögliche Verzerrung mangels diesbezüglicher Analyse der Einzelstudien nicht ausgeschlossen werden kann. Eine von Jacobs et al. (2003) durchgeführte Metaanalyse zu akutem Durchfall bei Kindern zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen Homöopathie- und Placebogruppe zugunsten der Homöopathiegruppe. Shang et al. (2005) kommen in ihrer Metaanalyse verschiedener homöopathischer und konventioneller Studien zu dem Ergebnis, dass kleinere Studien und Studien geringerer Qualität größere Heilungseffekte zeigen als größere und höherwertige Studien und dass es sich bei klinischen Homöopathieeffekten um

Placeboeffekte handelt. Lütke und Rutten (2008) relativieren diese Schlüsse. Sie zweifeln die Eindeutigkeit der von Shang et al. (2005) präsentierten Ergebnisse aufgrund der Heterogenität der gewählten Studien an. Ernst (1999, 2011) stellt in zwei systematischen Übersichtsarbeiten zum Thema Kopfschmerz und Migräne sowie Schlafstörungen keine über einen Placeboeffekt hinausgehende Wirksamkeit homöopathischer Arzneimittel fest. In einer von Mathie et al. (2014) durchgeführten Metaanalyse zur klassischen Homöopathie finden sich Hinweise, dass ein kleiner spezifischer Effekt vorliegen könnte. Die geringe Qualität der Studien lässt eine sichere Interpretation der Ergebnisse jedoch nicht zu.

Insgesamt weist ein Großteil der Autoren auf die schlechte Qualität der vorliegenden Studien und die damit verbundenen Schwierigkeiten einer korrekten Bewertung der Ergebnisse hin (Ernst, 2011; Mathie und Clausen, 2014, 2015a, b; Mathie et al., 2014; Shang et al., 2005).

Bei der Beurteilung der Beziehung zwischen Homöopathie und Placebo spielt die Wahl des richtigen Studiendesigns eine wichtige Rolle, wobei sowohl eine Placebo- als auch eine Kontrollgruppe vorhanden sein sollte (Haresnape, 2013).

2.3 Placebo

2.3.1 Definition

Der Begriff „Placebo“ stammt aus der lateinischen Sprache und heißt übersetzt „Ich werde gefallen“ (Anonym, 2015b). Der erste Arzt, der bei seinen Patienten regelmäßig Placebos verwendet, ist Samuel Hahnemann. Zum einen setzt Hahnemann bei seinen Patienten homöopathische Arzneimittel ein und zum anderen Präparate, die ausschließlich Milchzucker enthalten. Dabei benennt Hahnemann die eingesetzten Substanzen nicht als „Placebo“, verwendet sie jedoch im Sinne eines Placebos (Jütte, 2014). Als Hintergrund für den Einsatz dieser Placebopräparate durch Hahnemann sieht Jütte (2014) die sehr häufige, zum Teil stündliche Einnahme allopathischer Medikamente seiner Patienten.

In der Literatur findet sich eine Vielzahl von Definitionsansätzen des Begriffs „Placebo“, die zum Teil stark voneinander abweichen. Besonders häufig wird dabei Shapiro zitiert, der Placebo als jegliche Therapie oder Komponente einer Therapie festlegt, die absichtlich wegen ihres unspezifischen, psychologischen oder psychophysiologischen Effekts oder ihres mutmaßlichen spezifischen Effekts eingesetzt wird, jedoch keine spezifische Aktivität auf den behandelten Zustand aufweist (Shapiro und Morris, 1978). Shapiro (1973) selbst zeigt anhand einer Fragebogenstudie, durchgeführt bei medizinischem Personal hinsichtlich dessen Verständnis bezüglich des Begriffs „Placebo“ auf, wie stark die Auffassungen voneinander abweichen können. Demnach beeinflussen Alter, ethische Einstellung sowie das Fachgebiet die Definition von Placebo. Grünbaum (1981) hingegen sieht die Unterscheidung zwischen Placebo und Nicht-Placebo auf Grundlage der Differenzierung zwischen spezifisch und unspezifisch als falsch an. Der Wissenschaftliche Beirat der Bundesärztekammer (2011) verwendet einen weitgefassten Placebobegriff. Demnach umfasst der Begriff „Placebo“ neben dem Einsatz von Scheinmedikamenten und Scheinprozeduren auch Verumbehandlungen, sofern ein Placeboeffekt, beeinflusst durch das Behandlungsumfeld, die Erwartungen des Patienten und des Arztes sowie die Arzt-Patienten-Interaktion, vorhanden ist.

Tabelle 2: Definition "Placebo"

Autor	Placebo-Definition
Anonym (2015b)	<ul style="list-style-type: none"> - Scheinsubstanz oder -behandlung, - die in der Lage ist, den positiven Effekt eines Arzneimittels oder einer Intervention nachzuahmen
Beecher (1955)	- eine pharmakologisch inerte Substanz
Bodem (1994)	"Behandlung, die in der Absicht benutzt wird, eine unspezifische psychologische oder psychophysiologische Wirkung zu erzielen."
Hróbjartsson (1996)	<ul style="list-style-type: none"> - eine medizinische Maßnahme - ohne direkte physikalisch-chemische Wirkung auf den untersuchten Zustand
Shapiro und Morris (1978)	<ul style="list-style-type: none"> - Therapie oder Komponente einer Therapie, - die absichtlich wegen ihres unspezifischen, psychologischen oder psychophysiologischen Effekts oder ihres mutmaßlichen spezifischen Effekts eingesetzt wird, - jedoch ohne spezifische Aktivität auf den behandelten Zustand ist
Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer (2011)	<ul style="list-style-type: none"> - umfasst neben dem Einsatz von Scheinmedikamenten und Scheinprozeduren auch Verumbehandlungen, - sofern ein Placeboeffekt vorhanden ist

2.3.2 Placeboeffekt

Shapiro (1964b) definiert den Placeboeffekt als den psychologischen oder psychophysiologischen Effekt, der von Placebos erzeugt wird. Kienle (1997) spricht von einem Placeboeffekt, wenn folgende Kriterien erfüllt sind: Zum einen muss ein Placebo verabreicht worden sein. Zum anderen muss das Ereignis ein Effekt der Placebobehandlung sein. Die Begebenheit darf nicht auch ohne Placebogabe eingetreten sein. Des Weiteren

muss das Ereignis relevant für die Krankheit oder das Symptom sein. Der Wissenschaftliche Beirat der Bundesärztekammer (2011) versteht unter Placeboeffekt den Varianzanteil, der ausschließlich auf die Placebogabe oder -prozedur zurückzuführen ist. Dabei unterscheidet er zwischen Placeboeffekt und Placeboreaktion. Die Placeboreaktion setzt sich aus dem Placeboeffekt und vermengten Effekten, wie dem natürlichen Krankheitsverlauf, statistischen Effekten und Zeit- oder Gewöhnungseffekten zusammen.

2.3.3 Placebo in der Humanmedizin

2.3.3.1 Bedeutung

Randomisierte, placebokontrollierte Studien sind eine der wichtigsten Grundlagen der evidenzbasierten Medizin (Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer, 2011). Sie stellen die Basis zur Wirksamkeitsprüfung neuer Medikamente in klinischen Studien dar. Dabei dient die mit Placebo behandelte Kontrollgruppe der Abgrenzung unspezifischer Effekte, wie Erwartungen, Spontanremissionen und der Regression zum Mittelwert (Weimer et al., 2011). Sie dient also als Negativkontrolle (McQuay und Moore, 2005). Dies soll eine Überschätzung der Medikamentenwirkung verhindern (Weimer et al., 2011).

In der evidenzbasierten Medizin ist die Differenz der Wirkung von Verum und Placebo gleich der Wirksamkeit (Scriba, 2012). Doch auch Placeboeffekte haben, sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Patienten, therapeutisches Potential (Finniss et al., 2010) und therapeutische Maßnahmen sind ohne Placeboeffekt weniger wirkungsvoll (Benedetti et al., 2006b). So reduziert eine „verdeckte“ Medikamentengabe, bei der die Patienten nicht wissen, ob und wann beispielsweise ein Medikament verabreicht wird, die Effektivität der Behandlung (Colloca et al., 2004).

Benedetti et al. (2006b) zeigen in einer Studie an Alzheimerpatienten, dass der Verlust der placebobedingten Mechanismen mit einer verminderten Therapieeffektivität einhergeht. Dabei untersuchen sie die erwartungsinduzierte Wirkung der Verabreichung eines Lokalanästhetikums auf die Haut nach erfolgter Venenpunktion hinsichtlich ihres Effekts auf ein durch den Einstich bedingtes Brennen. Das Auftragen des Lokalanästhetikums erfolgt entweder „offen“ oder „verdeckt“. Benedetti et al. (2006b) nehmen die Differenz des analgetischen Effektes zwischen „offener“ und „verdeckter“ Applikation als Placeboeffekt an und korrelieren die Placebokomponente mit dem kognitiven Status und der funktionellen Konnektivität verschiedener Hirnregionen. Dabei zeigt sich, dass Alzheimerpatienten mit einem reduzierten kognitiven Status eine verminderte Placebokomponente aufweisen. Ebenso geht eine reduzierte Konnektivität der Präfrontallappen mit dem restlichen Gehirn mit einer geringeren Placebokomponente einher. Diese bei Alzheimerpatienten feststellbaren reduzierten Placebomechanismen sind mit einer verminderten Therapieeffizienz verbunden.

Hróbjartsson und Gøtzsche (2004) sehen die in zahlreichen Studien beschriebenen Placeboeffekte jedoch als überschätzt an. Dabei machen sie Fehler im Studiendesign in Form fehlender unbehandelter Kontrollgruppen für diese Fehleinschätzung verantwortlich.

Wie ausgeprägt die Verwendung von Placebos im klinischen Alltag ist, zeigt eine von Bernateck et al. (2009) durchgeführte Fragebogenstudie an der Universitätsklinik der Medizinischen Hochschule Hannover. Befragt wurde das medizinische Personal. 74 % der Studienteilnehmer geben an, Placebos einzusetzen, dabei hauptsächlich bei Schmerz und Schlaflosigkeit.

Bei der Größe des Placeboeffektes herrscht Uneinigkeit. Colloca und Benedetti (2006) sind der Auffassung, dass Lernvorgänge für den Placeboeffekt von großer Bedeutung sind, die von vielen Faktoren beeinflusst werden. Darin sehen sie eine mögliche Ursache für die starken Schwankungen der Placeboreaktionen in einer Vielzahl von Studien. Beecher (1955) kommt nach Analyse verschiedener Placebostudien zu dem Schluss, dass Placebos bei etwa 35 % der Patienten eine signifikante Wirksamkeit zeigen. Des Weiteren stellt Beecher (1955) fest, dass der Placeboeffekt umso größer ist, je stärker der Stress bzw. je schlimmer das Erkrankungsstadium ist. Kienle und Kiene (1997) sehen jedoch nach Reanalyse der von Beecher (1955) betrachteten Studien keinen Beweis für einen Placeboeffekt gegeben. Vielmehr erachten sie eine Vielzahl möglicher Faktoren als Erklärung für die von den Probanden angegebenen Verbesserungen, die in der Lage sind, den Eindruck eines Placeboeffektes zu erzeugen. Zu diesen Faktoren zählen Kienle und Kiene (1997) den natürlichen Verlauf einer Erkrankung, ergänzende Therapiemaßnahmen, die Tendenz des Beobachters und des Patienten, irrelevante Antwortvarianten, abklingende toxische Effekte einer vorausgegangenen medikamentösen Behandlung, fehlende Placebogabe, unkritische Auswertung von Erzählungen, falsches Zitieren sowie irrtümliche Annahme toxischer Placeboeffekte.

McQuay und Moore (2005) sind der Auffassung, dass viele Annahmen bezüglich des Placeboeffekts grundlegend falsch sind. So kommen sie anhand verschiedener Schmerzstudien zu dem Schluss, dass nicht immer ein bestimmter Anteil der Probanden auf ein Placebo reagiert. Sie fanden bei 7-49 % der Probanden eine Placeboresponse. Auch stellt die Placeboresponse für McQuay und Moore (2005) keinen feststehenden Anteil des Maximaleffektes einer Behandlung dar, was zur Folge hätte, dass je größer der Behandlungseffekt wäre, umso stärker auch der Placeboeffekt ausgeprägt wäre. Die Behauptung, dass die Placeboantwort umso stärker ausfalle, je invasiver die Verabreichungsart des Placebos sei, sehen McQuay und Moore (2005) als falsch an.

Der wesentliche Aspekt, der aus diesen Feststellungen gezogen werden kann, ist, dass die Reaktion auf Placebos stark schwankt und keineswegs vorhersehbar zu sein scheint.

2.3.3.2 Placeboresponse

Die Placeboresponse in klinischen Studien ist nicht vorhersehbar (Weimer et al., 2011). Doppelblinde klinische Studien basieren auf der Annahme der Additivität (Wager und Roy, 2010). Demnach betrifft der Placeboeffekt alle Studiengruppen gleichermaßen und in der Verumgruppe lässt sich der Effekt des Eingriffs bzw. der Medikamentengabe zu dem Placeboeffekt hinzurechnen (van Die et al., 2009). Ein Medikament wird nur dann als wirkungsvoll erachtet, wenn die Reaktion auf das Medikament signifikant höher ist als die Placeboantwort. Die Stärke der Medikamentenwirkung wird in konventionellen klinischen Studien als Differenz zwischen Medikamenten- und Placeboreaktion berechnet (Kirsch, 2000). Wager und Roy (2010) weisen darauf hin, dass diese Grundannahme nur wenig überprüft ist und Kirsch (2000) sieht Hinweise gegeben, dass Medikamenten- und Placeboeffekte nicht immer additiv sind. Auch für Weimer et al. (2011) sprechen verschiedene Aspekte gegen das Zutreffen des additiven Modells. So gibt es beispielsweise Faktoren, die Einfluss auf die Placeboresponse haben, aber keine Auswirkung auf die Medikamentenresponse zeigen. In klinischen Studien zur Wirksamkeit verschiedener Medikamente, wie beispielsweise Antidepressiva, tritt häufig bei einem großen Teil der Probanden in der Kontrollgruppe eine Reaktion auf. Da angenommen werden kann, dass auch in der Verumgruppe potentielle Placeboresponder vorhanden sind, ist es schwierig, die tatsächliche Medikamentenwirkung abzuschätzen (Muthén und Brown, 2009). Van Die et al. (2009) weisen darauf hin, dass mehrere Voraussetzungen erfüllt sein müssen, um aus einer Studie auf Grundlage eines fehlenden signifikanten Unterschiedes zur Placebogruppe sicher schlussfolgern zu können, dass eine Medikamentengabe wirkungslos ist. Zum einen darf das Placebo keinen spezifischen Effekt auf den Zustand haben, der untersucht werden soll. Zum anderen müssen sich Placebo- und Behandlungseffekt komplett additiv verhalten. Auch van Die et al. (2009) zweifeln das Additivitätskonzept an. Muthén und Brown (2009) gehen von vier verschiedenen Typen von Studienteilnehmern aus: niemals Responder, ausschließlich Medikamenten-Responder, ausschließlich Placebo-Responder, immer Responder. Sie sind der Auffassung, dass die herkömmliche Auswertung placebokontrollierter Studien Probleme mit sich bringt. Muthén und Brown (2009) legen die Anwendung einer alternativen Auswertungsmethode nahe, die das Testen der Hypothese des additiven Modells ermöglicht (Weimer et al., 2011).

Ein bisher ungelöster Aspekt ist die Tatsache, dass einige Personen auf Placebos ansprechen, andere nicht (Darragh et al., 2014). Geers et al. (2010) untersuchten den Einfluss eines optimistischen Charakters auf die Placeboanalgesie. Dabei zeigte sich, dass optimistisch veranlagte Probanden geringere Schmerzeinschätzungen unter Placebobedingungen, nicht jedoch ohne Placebo zeigten. Papakostas und Fava (2009) konnten eine Verknüpfung zwischen Studiendesign und -ergebnis darstellen. Eine höhere

Wahrscheinlichkeit ein Placebo zu erhalten, ging mit einem größeren Unterschied zwischen Medikamenten- und Placeboresponse einher.

Sogar in Vergleichsstudien, in denen die Wirkung eines neuen Medikamentes gegen ein bereits getestetes, etabliertes Medikament geprüft wird, kann mit einer Placeboresponse gerechnet werden, obwohl die Wahrscheinlichkeit eine Verumbehandlung zu erhalten bei hundert Prozent liegt (Weimer et al., 2011).

2.3.3.3 Wirkmechanismen

2.3.3.3.1 Vorgetäuschte Placebowirkungen

Verschiedene Faktoren können eine Placebowirkung suggerieren. Hierbei spielen vor allem der Spontanverlauf einer Krankheit und statistische Erscheinungen wie die Regression zur Mitte eine Rolle (Breidert und Hofbauer, 2009). Die Mehrzahl der Erkrankungen unterliegt einem spontanen Verlauf, der größtenteils eine Heilungsrichtung aufweist (Breidert und Hofbauer, 2009). Auch Schmerzen zeigen einen solchen Spontanverlauf, der bei Gabe eines Placebos zum Zeitpunkt des Symptommöhepunktes dazu führen kann, dass eine placeboinduzierte Besserung lediglich vorgetäuscht wird. Tatsächlich handelt es sich jedoch um ein spontanes Abklingen der Symptome. Die Abgrenzung einer tatsächlichen Placebo- aber auch einer Verumwirkung vom Spontanverlauf gestaltet sich dementsprechend schwierig und ist lediglich durch die Einführung einer unbehandelten Kontrollgruppe möglich (Oeltjenbruns und Schäfer, 2008). Hilgers et al. (2013) definieren die Regression zur Mitte als den Effekt, dass Wiederholungsmessungen von Patienten, die anfangs extrem hohe oder niedrige Messwerte aufweisen, oft wieder im Normbereich liegen. Dadurch ist es möglich, dass eine eingeleitete Therapie nur augenscheinlich die Ursache einer eintretenden Symptomverbesserung ist (Oeltjenbruns und Schäfer, 2008). Ein weiterer Faktor, der Einfluss auf eine mögliche Placebowirkung haben kann, ist der Hawthorne-Effekt. Darunter versteht Manstead (2007) den Effekt, der durch das Wissen der Studienteilnehmer, an einer Studie teilzunehmen und beobachtet zu werden, entsteht. So kann es bereits durch eine derartige Verhaltensänderung zu einer Besserung im Vergleich zum Ursprungszustand kommen, die das Studienergebnis erheblich beeinflussen kann (Oeltjenbruns und Schäfer, 2008). Neben dem Hawthorne-Effekt kann auch der Healthy-adherer-Effekt eine Placebowirkung vortäuschen. Darunter versteht man eine geringere Letalität bei den Studienteilnehmern, die sich genau an die ärztlichen Anweisungen zur Placeboeinnahme halten. Die Ursache dieses Effektes wird in einer generell gesünderen Lebensweise dieser Patienten vermutet (Oeltjenbruns und Schäfer, 2008). Simpson et al. (2006) untersuchten die Auswirkungen der Einhaltung von Medikamententherapien auf die Mortalität mittels Metaanalyse verschiedener Beobachtungsstudien. Placebostudien wurden ebenfalls in die

Untersuchung miteinbezogen. Der überwiegende Teil der ausgewerteten Studien beschäftigte sich mit der Therapie eines frischen Herzinfarktes oder einer HIV-Infektion. Dabei zeigte sich, dass eine gute Befolgung der verordneten Medikamententherapie mit einer geringeren Mortalität einherging als bei schlechter Einhaltung. Sowohl bei korrekter Befolgung einer verordneten Placeboeinnahme als auch bei exakter Einnahme von Verumpräparaten mit nützlichem Wirkstoff war das Mortalitätsrisiko um die Hälfte niedriger als bei den Patienten, die die ihnen verschriebene Medikamenten- oder Placebothherapie schlecht einhielten. Simpson et al. (2006) kommen zu dem Schluss, dass die korrekte Medikamenteneinnahme positive Auswirkungen auf die Gesundheit hat. Die Tatsache, dass es auch bei exakter Placeboeinnahme zu einer verminderten Mortalitätsrate kommt, sehen sie als Hinweis auf einen Healthy-adherer-Effekt, wonach die korrekte Einhaltung einer Medikamententherapie als stellvertretender Marker für ein generell gesundheitsbewusstes Verhalten steht.

2.3.3.3.2 Tatsächliche Placebowirkungen

Es ist nicht vollständig geklärt, worauf die Placeboreaktion zurückzuführen ist. Es spielen jedoch psychologische und molekulare Prozesse eine Rolle (Lötsch, 2008). Dabei gibt es nicht den einen Placeboeffekt, vielmehr setzt dieser sich aus einer Vielzahl von Effekten zusammen (Benedetti et al., 2005). Somit ist es nicht möglich, mithilfe eines einzelnen neurobiologischen oder psychobiologischen Mechanismus alle Placebo- und Nocebophänomene zu erklären. Vielmehr existieren verschiedene verantwortliche Mechanismen (Enck et al., 2008). Benedetti und Amanzio (2013) sehen Placeboreaktionen als Folge einer generellen Interaktion zwischen einem Organismus und seiner Umwelt, wobei die neurobiologischen Veränderungen, die dabei eine Rolle spielen, durch verschiedene psychologische Mechanismen angestoßen werden können. Benedetti und Amanzio (2013) nennen Konditionierung, Erwartung, Belohnung und Angstlösung als relevante psychologische Mechanismen, wobei Wunsch, Motivation und Erinnerung bei der Modulation beteiligt sein können. Benedetti und Amanzio (2013) sehen verschiedene Formen des Lernens, wie bewusstes, assoziatives oder soziales Lernen als wichtigen beteiligten Mechanismus, in den viele der vorgenannten Faktoren eingeordnet werden können. Sowohl Verum- als auch Placeboeffekte sind hirnpfysiologisch und anatomisch lokalisierbar (Scriba, 2012). Fraglich ist, ob der Placeboeffekt lediglich bestehende Symptome verbessert oder auch Einfluss auf die zugrunde liegende Pathologie hat (Hyland, 2003).

2.3.3.3.2.1 Placeboanalgesie

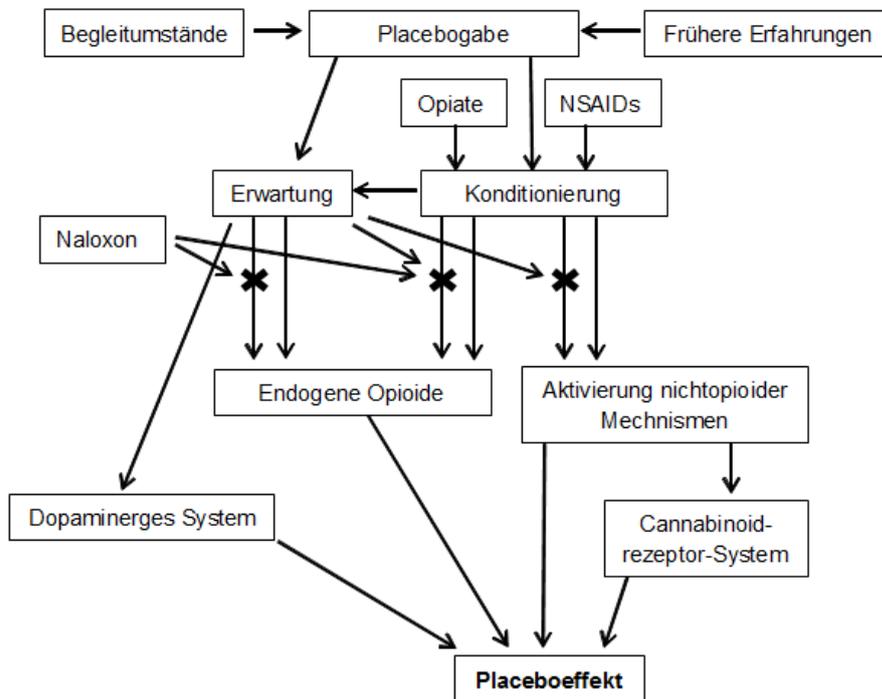


Abbildung 3: Wirkmechanismen der Placeboanalgesie

Eine möglichst objektive Darstellung direkter Placebowirkungen findet sich vor allem innerhalb der Schmerztherapie (Wiedemann und Thor-Wiedemann, 1988). Hier kann eine Untergliederung in opioide und nichtopioide Mechanismen erfolgen (Amanzio und Benedetti, 1999; Guo et al., 2010). Dabei spielen Erwartung und Konditionierung eine Rolle, die zu einer Aktivierung unterschiedlicher Placeboanalgesiemechanismen führen. Während es durch Erwartung zu einer Ausschüttung endogener Opiode kommt, führt eine Medikamentenkonditionierung in Abhängigkeit vom verwendeten Arzneimittel entweder ebenfalls zu einer Aktivierung des endogenen Opioidsystems oder anderer, nichtopioider Mechanismen (Amanzio und Benedetti, 1999) (Abb. 3).

Schmerz ist ein multidimensionales Geschehen, das kognitive, affektiv-motivationale und sensorisch-diskriminative Komponenten einschließt. Die Schmerzwahrnehmung geht dabei aus einem Wechselspiel peripherer „bottom-up-“ und zentraler „top-down“-modulatorischer Faktoren hervor (Bingel, 2010). Als relevante „bottom-up“-Faktoren nennt Bingel (2010) beispielsweise die Aktivierung von Schmerzrezeptoren und als Beispiel für „top-down“-Faktoren Stress und Erwartung. Dabei laufen „bottom-up“-Mechanismen von unten nach

oben, d. h. von peripher nach zentral, während „top-down“-Faktoren von oben nach unten, d. h. von zentral nach peripher wirken (Trojan et al., 2015).

Benedetti und Amanzio (2013) definieren die Placeboanalgesiereaktion als Schmerzreduktion, die bei einem Individuum im Rahmen einer inaktiven Behandlung auftritt. Dabei ist die Assoziation mit einem oder mehreren Erlebnissen im Umfeld, die in der Person die Erwartung induziert, dass der Schmerz abnehmen wird, entscheidend.

Als Ursache der Placeboanalgesie konnten bisher sowohl psychologische als auch neurobiologische Mechanismen nachgewiesen werden.

2.3.3.3.2 Psychologische Mechanismen

Aus psychologischer Sicht spielen Erwartungsmechanismen und Lernvorgänge eine zentrale Rolle (Bingel, 2010). Sie stellen die am meisten anerkannten Theorien zur Placeboantwort dar, die sowohl bewusste als auch unbewusste Informationsverarbeitung einschließen (Colloca und Miller, 2011). Ein Placeboeingriff stellt kein isoliertes Ereignis dar, vielmehr steht er im Zusammenhang mit einer Vielzahl an Hinweisen und Informationen, die über das Potential verfügen, einen Therapieeffekt zu erzielen. Demnach spielen nicht nur das Behandlungsritual selbst, sondern auch die Begleitumstände, wie beispielsweise der weiße Arztkittel, die Räumlichkeiten und das Verhalten des Arztes eine Rolle. Zusätzlich sind frühere Erfahrungen des Patienten von Bedeutung (Colloca und Miller, 2011).

2.3.3.3.3 Erwartung

Einen wichtigen psychologischen Aspekt stellt dabei die Erwartung eines Patienten dar. Pollo et al. (2001) konnten in einer Studie, durchgeführt bei Patienten nach erfolgter Thorakotomie feststellen, dass der Placeboeffekt im Hinblick auf die bewirkte Analgesie entscheidend von den Erwartungen der Probanden abhängt. Die Patienten wurden an drei aufeinanderfolgenden Tagen mit Buprenorphin zusammen mit einer intravenösen Infusion einer Salzlösung behandelt. Es wurden drei Gruppen unterschieden. In jeder Gruppe kam der Infusion eine andere Bedeutung zu. In der ersten Gruppe erhielten die Patienten keine speziellen Informationen zu der Infusionslösung. In einer weiteren Gruppe wurde den Probanden mitgeteilt, dass es sich bei der Infusion entweder um ein sehr potentes Schmerzmittel oder ein Placebo handeln könne. In der dritten Gruppe wurde den Patienten mitgeteilt, sie erhielten ein wirkungsvolles Schmerzmittel. Der Placeboeffekt der Salzlösung wurde dabei anhand der von den Probanden erbetenen Menge an Buprenorphin gemessen. Gruppe zwei benötigte geringere Mengen an Buprenorphin als Gruppe eins. Gruppe drei zeigte eine deutliche Reduktion an benötigtem Schmerzmittel gegenüber Gruppe eins und

zwei. Die Behandlung der drei Gruppen war identisch und unterschied sich lediglich in den bei den Probanden induzierten Erwartungen. Somit kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass unterschiedliche Erwartungen unterschiedliche Placeboeffekte hinsichtlich der Analgesie hervorrufen. Dabei können Erwartungen innerhalb weniger Minuten neurale Veränderungen bewirken (Pollo et al., 2002).

2.3.3.3.2.4 Konditionierung

Neben der Erwartung spielt auch die Konditionierung eine entscheidende Rolle bei der Placeboanalgesie. Das Prinzip der Konditionierung beim Tier wurde schon von Pavlov (1927) beschrieben. Demnach löst ein unbedingter Reiz eine unbedingte, angeborene Reaktion aus. Ein neutraler Reiz kann durch Kopplung mit einem unbedingten Reiz zu einem bedingten Reiz werden. Als Ergebnis löst der bedingte Reiz im Folgenden eine bedingte Reaktion aus, die weitestgehend der unbedingten Reaktion entspricht. Voudouris et al. (1985) zeigten anhand einer an Probanden mittels experimentellem Schmerz durchgeführten Studie, dass Placeboreaktionen konditionierbar sind. Dabei kann die Konditionierung sowohl in negative, d. h. im Falle der Studie in schmerzverstärkende, als auch in positive, d. h. schmerzsenkende, Richtung erfolgen. Colloca und Benedetti (2006) untersuchten den Einfluss einer vorausgehenden Konditionierung auf die Placeboanalgesie. Dabei zeigte sich, dass eine Konditionierung, mithilfe derer den Probanden eine effektive Schmerztherapie durch in ihrer Intensität abnehmende Schmerzstimuli suggeriert wird, in der Lage ist, eine starke Placeboanalgesie zu erzeugen, die über einen Zeitraum von bis zu einer Woche in reduzierter Form bestehen bleiben kann. Wird dasselbe Konditionierungsverfahren bei Probanden durchgeführt, die vier bis sieben Tage zuvor eine komplett nutzlose Schmerztherapie erhalten haben, fällt die Placeboanalgesie deutlich geringer aus. Colloca und Benedetti (2006) folgern daraus, dass vorausgehende Erfahrungen über einen gewissen Zeitraum Einfluss auf den Placeboeffekt haben können.

2.3.3.3.2.5 Zusammenhang zwischen Erwartung und Konditionierung

Kirsch et al. (2014) gelang es zu zeigen, dass Konditionierung und Erwartung nicht ausschließlich isoliert voneinander zu betrachten sind. Vielmehr liefert die von ihnen durchgeführte Schmerzstudie Hinweise, dass die Wirkung der Konditionierung im Hinblick auf die Placeboanalgesie auf Erwartung beruht. Wobei die Studie noch keine Aussage bezüglich der Größe dieses indirekten Effektes zulässt.

Benedetti et al. (2003) stellten fest, dass verbal induzierte Erwartungen hinsichtlich Analgesie bzw. Hyperalgesie bei Probanden mit experimentell erzeugtem Ischämieschmerz

und hinsichtlich motorischer Verbesserung bzw. Verschlechterung bei Parkinsonpatienten in der Lage sind, die Effekte einer Konditionierung komplett auszuschalten. Benedetti et al. (2003) sind der Ansicht, dass Placeboresponses, sofern unbewusste physiologische Funktionen, wie Hormonsekretion beteiligt sind, durch Konditionierung vermittelt sind. Im Zusammenhang mit bewussten physiologischen Prozessen, wie beispielsweise Schmerz oder motorischen Fähigkeiten, sehen sie die Placeboresponse durch Erwartung vermittelt, selbst wenn vorher eine Konditionierung stattgefunden hat.

2.3.3.3.2.6 Neurobiologische Mechanismen

Amanzio und Benedetti (1999) stellten fest, dass sich verschiedene Arten der Placeboanalgesie unterscheiden lassen. In einer Studie zur Placeboanalgesie bei experimentell erzeugtem ischämischen Schmerz zeigten sich Unterschiede in Abhängigkeit vom Einsatz medikamentöser Konditionierung, Erwartung oder einer Kombination aus beidem. Erwartung allein erzeugte einen deutlichen Placeboeffekt, der sich durch den Opioidantagonisten Naloxon komplett hemmen ließ. Eine Kombination aus Morphin-Konditionierung und Erwartung erzeugte einen höheren Placeboeffekt als eine Morphin-Konditionierung ohne Erwartung, wobei sich die Placebowirkungen jeweils vollständig durch Naloxon blockieren ließen. Eine Ketorolac (NSAID)-Konditionierung in Kombination mit Erwartung erzeugte einen Placeboeffekt, der nur teilweise durch Naloxon hemmbar war. Die Placebowirkung einer alleinigen Ketorolac-Konditionierung ohne Erwartung hingegen war durch Naloxon nicht blockierbar. Aus den Ergebnissen dieser Studie lässt sich folgern, dass es verschiedene Arten von Placeboanalgesie geben muss. Amanzio und Benedetti (1999) unterteilen diese in Naloxon-reversible, -teilweise reversible und Naloxon-insensitive Placeboreaktionen. Erwartung wirkt demnach über das endogene Opioidsystem, wohingegen Konditionierung in Abhängigkeit von der verwendeten Medikamentengruppe verschiedene Subsysteme aktiviert. Eine Opiat-Konditionierung ruft mittels endogenem Opioidsystem eine Placeboreaktion hervor, wohingegen eine Nicht-Opiat-Konditionierung über andere Mechanismen, wie beispielsweise eine Cyclooxygenaseinhibition wirkt. Bereits Fields und Levine (1984) hatten eine Untergliederung in opioidvermittelte und nicht-opioidvermittelte Placeboanalgesie vorgeschlagen.

2.3.3.3.2.6.1 Endogenes Opioidsystem

Zahlreiche Studien belegen, dass das endogene Opioidsystem eine entscheidende Rolle bei der Placeboanalgesie spielt (Amanzio und Benedetti, 1999; Eippert et al., 2009a; Guo et al., 2010; Levine et al., 1978; Scott et al., 2008; Zubieta und Stohler, 2009). Als grundlegendes

Ereignis gilt dabei die von Levine et al. (1978) durchgeführte Studie hinsichtlich der Wirkung des Opioid-Antagonisten Naloxon auf postoperativen Zahnschmerz. Hier konnte gezeigt werden, dass bei Placeborespondern Naloxon zu einer Schmerzerhöhung führt. Die Theorie, dass eine Endorphinausschüttung ursächlich für die Placeboanalgesie ist, konnte somit untermauert werden. Mittels Positronen-Emissions-Tomographie gelang es, die placeboinduzierte Ausschüttung endogener Opioide darzustellen (Peciña et al., 2015; Scott et al., 2008; Wager et al., 2007). Auf neurobiologischer Ebene zeigten Petrovic et al. (2010), dass der rostrale anteriore cinguläre Kortex sowohl bei der Placebo- als auch bei der Opioidanalgesie aktiviert ist. Dieser Teil des Gehirns zeichnet sich durch eine hohe Anzahl an Opioidrezeptoren aus. Dennoch bestehen Unterschiede zwischen Placebo- und Opioidtherapie. Während Opioide auf das absteigende Schmerzinhibitionssystem wirken, ist die Placeboanalgesie von neokortikalen „Top-down-Mechanismen“ abhängig (Petrovic et al., 2010).

2.3.3.3.2.6.2 Dopaminerges System

Neben dem endogenen Opioidsystem ist auch das dopaminerge System bei der Placeboanalgesie von Bedeutung, wobei es in ventralen Basalganglien einschließlich des Nucleus accumbens zu einer Dopaminausschüttung kommt (Scott et al., 2008). Dopamin spielt jedoch nicht nur bei der Placeboanalgesie eine Rolle. De la Fuente-Fernández et al. (2001) untersuchten mittels radioaktiv markiertem, selektivem D₂/D₃-Rezeptor-Antagonisten Raclopride und Positronen-Emissions-Tomographie den Effekt einer Placebogabe auf die Dopaminausschüttung im Striatum von Parkinsonpatienten. Unter der Placebobehandlung konnte eine Abnahme der Raclopridebindung um 17 % im Nucleus caudatus und um 19 % im Putamen verzeichnet werden. Dabei war der Effekt mit dem des Dopaminagonisten Apomorphin, das zur Parkinsontherapie eingesetzt wird (Gancher et al., 1989), vergleichbar. Daraus schlussfolgern de la Fuente-Fernández et al. (2001), dass es zu einer placeboinduzierten Ausschüttung von endogenem Dopamin im Striatum kommt.

2.3.3.3.2.6.3 Cannabinoidrezeptor-System

Auch das Cannabinoidrezeptor-System ist an den neurobiologischen Mechanismen der Placeboanalgesie beteiligt. Benedetti et al. (2011) sprechen dem Cannabinoidrezeptor-System eine entscheidende Rolle im Bereich des Nicht-Opioid-Systems der Placeboanalgesie zu. In einer Studie gelang es ihnen zu zeigen, dass der spezifische Cannabinoid-Rezeptor-1-Antagonist Rimonabant nicht-Opioid-induzierte Placeboanalgesie blockieren kann, nicht jedoch Placeboeffekte, die auf das endogene Opioidsystem

zurückzuführen sind. Dabei konnte die nach Ketorolac (NSAID)-Konditionierung erzeugte Placeboanalgesie durch Rimonabant vollständig blockiert werden, wohingegen keinerlei Effekt auf die Placeboanalgesie nach Morphin-Konditionierung festzustellen war. Benedetti et al. (2011) sehen dies als einen entscheidenden Hinweis darauf, dass Placeboeffekte, die im Zusammenhang mit einer Konditionierung mittels NSAIDs stehen, Cannabinoid-Rezeptor-1 vermittelt sind. Der Cannabinoid-Rezeptor-1 kommt überwiegend im Zentralnervensystem vor (Pertwee, 1997, 2001). Es handelt sich um einen G-Protein-gekoppelten Rezeptor (Szabo, 2010). Laut Szabo (2010) kann eine Aktivierung der Cannabinoid-Rezeptoren-1 der aufsteigenden schmerzleitenden Bahnen einen starken analgetischen Effekt hervorrufen.

2.3.3.3.2.6 Involvierte Gehirnareale

Bei der Placeboanalgesie spielen endogene Opiode als Neurotransmitter in schmerzmodulierenden Regionen des Gehirns sowie die Übertragung auf nachgeschaltete Effektoren des absteigenden Schmerzkontrollsystems eine entscheidende Rolle (Eippert et al., 2009a). Dabei scheint die funktionelle Verknüpfung zwischen Kortex und Hirnstamm bei der Placeboanalgesie von Bedeutung zu sein (Petrovic et al., 2002). Zubieta et al. (2005) konnten sowohl in übergeordneten als auch in subkortikalen Hirnregionen eine placeboinduzierte Aktivierung μ -Opioidrezeptor-vermittelter Neurotransmission darstellen.

Krummenacher (2011) untersuchte mittels nichtinvasiver, repetitiver transkranieller Magnetstimulation die Bedeutung des rechten und linken präfrontalen Kortex in Bezug auf die erwartungsinduzierte Placeboanalgesie am Beispiel des Hitzeschmerzes. Dabei ermöglichte die Magnetstimulation eine vorübergehende Störung des dorsolateralen präfrontalen Kortex. Die Studie deutet darauf hin, dass die erwartungsbedingte Placeboanalgesie vom präfrontalen Kortex beider Hemisphären vermittelt wird.

Laut Zubieta und Stohler (2009) ist eine Vielzahl von Gehirnregionen am Placeboeffekt beteiligt. Zu diesen zählen neben den bereits erwähnten rostralen anterioren cingulären und dorsolateralen präfrontalen Kortexen der orbitofrontale Kortex, die Insula, der Nucleus accumbens, die Amygdala, der mediale Thalamus und das periaquäduktale Grau. Zubieta und Stohler (2009) kommen zu dem Schluss, dass die opioide und dopaminerge Neurotransmission in diesen Hirnarealen verschiedene Elemente des Placeboeffekts beeinflussen. Scott et al. (2008) identifizierten mittels Positronen-Emissions-Tomographie übereinstimmende Gehirnregionen. Dabei wurde eine Aktivierung der Opioidausschüttung in den anterioren cingulären, orbitofrontalen und insulären Kortexen sowie im Nucleus accumbens, der Amygdala und der periaquäduktalen grauen Substanz nachgewiesen. Eine Dopaminausschüttung konnte in ventralen Basalganglien, einschließlich des Nucleus

accumbens festgestellt werden. Hohe Placeboresponses gingen dabei mit höherer Dopamin- und Opioidaktivität im Nucleus accumbens einher.

2.3.3.3.2.6.5 Beteiligung des Rückenmarks

Eippert et al. (2009b) gelang der Nachweis, dass eine Verarbeitung der Placeboanalgesie bereits im Rückenmark erfolgt. Mithilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie untersuchten sie die durch Schmerzreize ausgelösten Aktivitätsmuster im ipsilateralen Dorsalhorn. Dabei zeigte sich, dass eine signifikante Aktivitätsabnahme unter Placebobedingungen zu verzeichnen war. Eippert et al. (2009b) schlussfolgern, dass die Placeboanalgesie auch auf einer Hemmung der nozizeptiven Verarbeitung im Rückenmark beruhen kann und dass psychologische Faktoren die Schmerzverarbeitung sehr früh, nämlich bereits im Dorsalhorn des Rückenmarks, beeinflussen können.

2.3.3.4 Einflussfaktoren auf den Placeboeffekt

2.3.3.4.1 Therapieform

Zahlreiche Autoren, wie beispielsweise Leslie (1954) oder Turner et al. (1994) sind der Auffassung, dass die Wirksamkeit eines Placebos umso effektiver ist, je invasiver die Applikationsart ist. McQuay und Moore (2005) widersprechen dieser Annahme. Buckalew und Coffield (1982) zeigten in einer Medikamentenstudie, dass Form, Größe und Farbe verabreichter Medikamente bestimmte Erwartungen hervorrufen und so deren Wirkung beeinflussen können. Auch der Geschmack ist von Bedeutung. So trägt ein bitterer Geschmack zu einem starken Placeboeffekt bei (Leslie, 1954).

De Craen et al. (1996) beschäftigten sich mit dem Einfluss der Farbe eines Arzneimittels auf dessen erwartete Wirkung und tatsächliche Wirksamkeit. Dabei stellten sie fest, dass die Farben rot, gelb und orange mit einem stimulierenden Effekt verbunden werden, wohingegen grün und blau mit einer beruhigenden Wirkung verknüpft werden.

2.3.3.4.2 Medikamentenpreis

Eine weitere Einflussgröße ist der Preis eines Medikamentes. Waber et al. (2008) führten eine Studie durch, bei der Probanden Placebotabletten erhielten, die angeblich ein Opiatanalgetikum enthalten sollten. Dabei erhielten die Studienteilnehmer unterschiedliche Angaben zum Medikamentenpreis. Die Hälfte der Probanden bekam die Information, dass sie ein Analgetikum erhielten, dessen regulärer Preis bei 2,50 \$ pro Tablette liege.

Wohingegen der anderen Hälfte der Studienteilnehmer mitgeteilt wurde, dass der Preis ihrer Tabletten auf 0,10 \$ herabgesetzt worden sei. Alle Probanden bekamen jedoch das gleiche Placebomedikament. Die individuelle Schmerzgrenze jedes Teilnehmers wurde mittels elektrischer Schmerzreize am Handgelenk des Probanden ermittelt. Anschließend erhielten die Studienteilnehmer elektrische Schmerzimpulse in 2,5 V-Abständen von 0 V bis zu der ermittelten individuellen Schmerzgrenze. Die Schmerzimpulse sollten die Probanden anhand einer Skala beginnend bei keinem Schmerz bis zu schlimmstem vorstellbarem Schmerz einordnen. Jede Schmerzreizstufe wurde dabei zweimal durchgeführt, jeweils vor bzw. nach Einnahme des Placebomedikamentes. Bewertet wurde die Änderung der Schmerzwahrnehmung auf die jeweilige Stimulation. Dabei zeigte sich, dass es in der Gruppe mit vorgegebenem höheren Medikamentenpreis zu einer stärkeren Schmerzreduktion nach Medikamenteneinnahme kam als in der Gruppe, die einen deutlich geringeren Medikamentenpreis genannt bekommen hatte. Auch Espay et al. (2015) kommen in einer an Parkinsonpatienten durchgeführten Placebostudie zu dem Schluss, dass der Preis, der den Probanden für das verwendete Placebo genannt wird, Einfluss auf die Größe des Placeboeffektes hat. Demnach konnte das in der Studie mit einem höheren Medikamentenpreis angegebene Placebo stärkere motorische Verbesserungen erzielen als das vermeintlich günstigere Präparat.

2.3.3.4.3 Persönlichkeit und Genetik

Persönlichkeit und situationsbedingte Variablen scheinen sich gegenseitig dabei zu beeinflussen, ob es zu einer Placeboreaktion kommt oder ob diese ausbleibt. Es erweist sich als wahrscheinlich, dass die Persönlichkeit unter bestimmten Bedingungen in Beziehung zu einem Ansprechen auf Placebos steht (Geers et al., 2005). Es ist jedoch weitestgehend unbekannt, welche Faktoren eine Neigung zum Placeboresponder unterstützen (Furmark et al., 2008). In Studien an Patienten mit sozialer Angststörung konnten Furmark et al. (2008) eine genetische Disposition für das Ansprechen auf eine Placebobehandlung darstellen. Dabei erfolgte eine Genotypisierung der Probanden hinsichtlich eines Polymorphismus des Serotonintransportergens und des Tryptophan-Hydroxylase-2 Gens. Placeboresponder wiesen dabei eine deutlich stärkere Abnahme des regionalen zerebralen Blutflusses in der Amygdala auf, was einer Reduktion der stressbedingten Aktivität in der Amygdala entspricht, als Nichtresponder. Dabei zeigte sich, dass es bei einer bestimmten Allelvariante des Serotonintransportergens zu einer wesentlich stärkeren Verringerung des regionalen zerebralen Blutflusses in der linken Amygdala nach Placebothherapie kam als bei anderen Varianten. Auch bei Trägern einer bestimmten Allelvariante des Tryptophan-Hydroxylase-2 Gens konnte im Vergleich zu anderen Allelkombinationen eine größere regionale

Blutflussminderung in der Amygdala festgestellt werden. Das Tryptophan-Hydroxylase-2 Gen ermöglichte sogar eine verlässliche Voraussage, ob es sich um einen Placeboresponder oder -nichtresponder handelte (Furmark et al., 2008).

2.3.3.4.4 Geschlecht

Klosterhalfen et al. (2009) konnten nachweisen, dass das Geschlecht einen Einfluss auf den Noceboeffekt haben kann. In einer Studie testeten sie die Bedeutung klassischer Konditionierung, Erwartung und des Geschlechts im Zusammenhang mit dem Noceboeffekt. Untersucht wurde der Einfluss auf eine bei Probanden in einem Drehstuhl erzeugte Übelkeit. Im ersten Versuch wurde Rotation in Kombination mit einem Geschmacksreiz über einen Zeitraum von drei Wochen an drei Tagen mit wöchentlichem Abstand eingesetzt. In der Versuchsgruppe kam der Geschmacksreiz vor Beginn der Rotation an allen drei Tagen zum Einsatz. In der Kontrollgruppe erhielten die Probanden den Geschmacksreiz an Tag eins und zwei ca. zwölf Stunden nach erfolgter Rotation, an Tag drei jedoch unmittelbar vor der Rotation. Dieser Konditionierungsprozess zeigte einen höheren Effekt bei den weiblichen Probanden. Im zweiten Experiment (nur ein Versuchstag) wurde der Einfluss von Erwartung untersucht. Dazu erhielten die Probanden unmittelbar vor Einsetzen der Rotation den Geschmacksreiz. Die Hälfte der Studienteilnehmer bekam die Information, dass sich die Beschwerden mit diesem verschlimmern können. Die andere Hälfte erhielt keine zusätzlichen Informationen. Hier zeigte sich bei den Männern ein höherer Effekt als bei den weiblichen Probanden. Klosterhalfen et al. (2009) verweisen jedoch auf die Notwendigkeit der Klärung, ob die gewonnenen Ergebnisse lediglich Nausea-spezifisch sind oder ob eine Übertragung auf andere klinische und experimentelle Bedingungen zulässig ist.

2.3.3.4.5 Kontexteffekte

„Kontexteffekte sind therapeutische Effekte, die beim Patienten im Kontext der Intervention entstehen.“ (Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer, 2011). Dabei spielt die Arzt-Patienten-Beziehung eine entscheidende Rolle. Emotionale und kognitive Fürsorge des Arztes sind Faktoren, die den gesundheitlichen Verlauf des Patienten beeinflussen können (Di Blasi et al., 2001).

2.3.4 Placebo in der Veterinärmedizin

2.3.4.1 Bedeutung

Analog zur Humanmedizin spielen Placebos im veterinärmedizinischen Bereich vor allem in der Forschung eine entscheidende Rolle. So wird in veterinärmedizinischen klinischen Studien in der Regel eine Placebogruppe mitgeführt.

Aber auch für die Humanmedizin sind Placebountersuchungen beim Tier von Bedeutung. So können am Tier Placeboexperimente durchgeführt werden, die am Menschen ethisch nicht zu rechtfertigen wären. Außerdem ist der Placeboeffekt beim Menschen von verschiedenen Faktoren, wie früheren persönlichen Erfahrungen, kulturellem und sozialem Hintergrund beeinflussbar. Dieses Problem kann bei Tierexperimenten umgangen werden (Guo et al., 2013b). Dennoch liegen zum Placeboeffekt beim Tier deutlich weniger Erkenntnisse vor als dies beim Menschen der Fall ist (Guo et al., 2013a).

2.3.4.2 Placeboeffekte beim Tier

Placebowirkungen beschränken sich nicht alleine auf den Menschen, vielmehr gibt es Belege für das Vorkommen von Placeboeffekten beim Tier (Hektoen, 2005). Hektoen (2005) geht jedoch davon aus, dass der Placeboeffekt in Tierstudien weniger relevant ist als in Studien mit menschlichen Probanden.

Ein Teil der beim Tier nachgewiesenen Placeboeffekte liegt im Bereich der Placeboanalgesie. Daneben existieren aber auch Studien, die einen Placeboeffekt in anderen Gebieten als dem Schmerz untersuchen (Guo et al., 2013a). So werteten beispielsweise Muñana et al. (2010) drei an Hunden durchgeführte Epilepsiestudien aus und kamen zu dem Ergebnis, dass es bei den untersuchten Hunden zu einer positiven Reaktion nach Placebogabe kam. Dies äußerte sich in einer Abnahme der Anfallhäufigkeit.

2.3.4.2.1 Wirkmechanismen

2.3.4.2.1.1 Konditionierung und Erwartung

Beim Tier scheint vor allem assoziatives Lernen beim Placeboeffekt von Bedeutung zu sein, wobei Erwartung und Konditionierung eng miteinander verbunden sind, sodass unklar ist, ob der Placeboeffekt im Tierexperiment auf Erwartung oder Konditionierung beruht (Guo et al., 2013b).

Das Prinzip der Konditionierung beim Tier wurde schon von Pavlov (1927) beschrieben. Herrnstein (1962) konnte bei der Ratte einen auf Konditionierung beruhenden Placeboeffekt nachweisen. Getestet wurde die Wirkung von Scopolamin und physiologischer

Kochsalzlösung auf erlerntes Verhalten. In einer früheren Studie wies Herrnstein (1958) bereits die dämpfende Wirkung des Scopolamins auf erlerntes Verhalten nach. Herrnstein (1962) konnte darstellen, dass auch ein konditionierter Stimulus (intraperitoneale Injektion physiologischer Kochsalzlösung) nach einem bestimmten Injektionsschema mit Scopolamin zu einer Abnahme erlernten Verhaltens führen kann. Herrnstein (1962) sieht diese Wirkung als Placeboeffekt an, ausgelöst durch Pavlovsche Konditionierung, der auf der Erwartung des Tieres beruht. Auch Pihl und Altman (1971) und Nolan et al. (2012) konnten auf Konditionierung beruhende Placeboeffekte bei der Ratte darstellen. Dabei ist die Intensität der Placeboreaktion von der Häufigkeit der Kopplung zwischen der verwendeten aktiven Substanz, die den unbedingten Reiz darstellt, und dem neutralen Reiz, der schließlich zum bedingten Reiz wird abhängig. Die Anzahl der Studiendurchläufe spielt demnach eine entscheidende Rolle (Pihl und Altman, 1971).

McNabb et al. (2014) konnten in ihrer an Ratten durchgeführten Studie jedoch keine konditionierte analgetische Placeboresponse feststellen. Dabei führten sie bei den zu untersuchenden Ratten eine L5-Spinalnervligatur zur Erzeugung neuropathischen Schmerzes durch und konditionierten die Tiere anschließend über die Gabe eines Schmerzmittels oder lediglich eines Trägerstoffes (Placebo). Die nozizeptive Reizschwelle wurde anhand der Pfotenrückzugsschwelle auf taktile Stimulation am jeweiligen Konditionierungstag bestimmt. Dabei konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Kontroll- und Placebogruppe festgestellt werden.

2.3.4.2.1.2 Endogenes Opioidsystem

Zhang et al. (2013) untersuchten in einer Studie an Ratten, welche Opioidrezeptoren bei der Placeboantwort von Bedeutung sind. Dabei konnten sie bereits bestehende Erkenntnisse hinsichtlich der Beteiligung des rostralen anterioren cingulären Kortex an der Placeboantwort untermauern. Die Wirkung einer Mikroinjektion von Naloxon (nicht-selektiver Opioidantagonist), D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Orn-Thr-Pen-Thr-NH₂ (selektiver μ -Opioidrezeptorantagonist), Naltrindole (hochselektiver δ -Opioidrezeptorantagonist) sowie Norbinaltorphimine (hochselektiver κ -Opioidrezeptorantagonist) in diesen Bereich des Gehirns wurde untersucht. Hier zeigte sich, dass sich eine Morphin-induzierte Placeboanalgesie, untersucht anhand der Pfotenrückzuglatenz im Hot Plate-Test, durch Naloxon, sowie durch den eingesetzten selektiven μ -Opioidrezeptorantagonisten dosisabhängig hemmen lässt. Die verwendeten δ - und κ -selektiven Opioidrezeptorantagonisten zeigten hingegen keinen Einfluss auf die Placeboanalgesie. Daraus schlussfolgern Zhang et al. (2013), dass die Opioid-Placeboanalgesie bei der Ratte ausschließlich durch μ -Opioidrezeptoren vermittelt wird.

In Anlehnung an die von Amanzio und Benedetti (1999) durchgeführte Studie, in der unterschiedliche Arten der Placeboanalgesie beim Menschen dargestellt werden konnten, untersuchten Guo et al (2010), ob eine Untergliederung in opioide und nichtopioide Mechanismen auch bei Mäusen möglich ist. Dabei zeigte sich, dass sofern die Konditionierung der Mäuse mittels Morphin erfolgte das endogene Opioidsystem eine entscheidende Rolle spielt, wohingegen bei einer Aspirinkonditionierung andere Mechanismen zum Tragen kommen. Guo et al. (2010) vermuten, dass die durch nichtsteroidale Antiphlogistika erzeugte Hemmung der Cyclooxygenase ursächlich sein könnte.

2.3.4.2.1.3 Dopaminerges System

Die Placeboanalgesie lässt sich in zwei Abschnitte gliedern. Dabei können eine Lern- und eine Placeboresponsephase unterschieden werden (Lee et al., 2015). In einer an Ratten durchgeführten Studie gelang es Lee et al. (2015) zu zeigen, dass das dopaminerge System an beiden Phasen beteiligt ist, wohingegen das endogene Opioidsystem ausschließlich in der Placeboresponsephase eine Rolle spielt.

2.3.4.2.1.4 Weitere Erklärungsansätze

Beim Tier könnte neben den Theorien von Erwartung, Konditionierung und neurophysiologischen Vorgängen ein weiterer Punkt zur Erklärung des Placeboeffektes herangezogen werden (McMillan, 1999). McMillan (1999) verweist auf die Studienergebnisse Gliedmans et al. (1957), die den Einfluss des menschlichen Kontakts zum Tier beleuchten.

Psychologische Faktoren spielen auch beim Tier eine entscheidende Rolle. So kann emotionale Erregung, beispielsweise durch sozialen Stress ausgelöst, akute und auch chronische Störungen des Herz-Kreislauf-Systems hervorrufen (Henry, 1975).

Jaeger et al. (2005) stellten in einer an Hunden mit Hüftgelenksdysplasie durchgeführten klinischen Studie einen Placeboeffekt fest. Dabei wurden bei der Hälfte der Tiere Goldkugeln an bestimmten Akupunkturstellen implantiert. Bei den restlichen, der Placebogruppe zugehörigen Tieren, wurde die Haut im Bereich der Hüfte mit einer der Implantationsnadel identischen Nadel durchstoßen. Dies erfolgte jedoch an Stellen, an denen sich keine Akupunkturpunkte befinden. Die Behandlung wurde sowohl für den Besitzer als auch den untersuchenden Arzt für die ersten sechs Monate der Studie verblindet. Anschließend erfolgte durch alle Besitzer eine Einschätzung bezüglich der Behandlungswirksamkeit sowie zu der vermuteten Zugehörigkeit ihres Hundes zur Verum- bzw. Placebogruppe. Als Wirksamkeitsparameter diente die Einschätzung des Besitzers hinsichtlich einer

Veränderung der Schmerzzeichen der Hüftgelenksdysplasie ihres Tieres. Die Besitzer, die von einer Goldimplantatbehandlung ihres Tieres ausgingen, berichteten über größere Schmerzverbesserungen als diejenigen, die vermuteten, dass sich ihr Tier in der Placebogruppe befand oder sich unsicher waren zu welcher Gruppe ihr Hund gehörte. Dabei gab es mehr Besitzer, die irrtümlicherweise davon ausgingen, dass ihr Tier eine Goldimplantatbehandlung erhalten habe als Besitzer, die fälschlicherweise an eine Placebobehandlung ihres Tieres glaubten. Nach Offenlegung der Behandlungsgruppen wurde den Besitzern der placebobehandelten Hunde eine Goldimplantation angeboten. Anschließend wurde die Studie offen für 18 Monate fortgesetzt, wobei nach sechs Monaten eine erneute Überprüfung der Behandlungswirksamkeit erfolgte. Es zeigte sich, dass die Wirksamkeit der Goldimplantatbehandlung in der Blindstudie signifikant höher war als während der ersten sechs Monate der offenen Studie. Diese Ergebnisse sprechen für einen Placeboeffekt, für den Jaeger et al. (2005) unterschiedliche Erklärungsansätze liefern. Zum einen gehen sie davon aus, dass die Besitzer, die an dieser Studie teilnahmen, grundsätzlich positiv gegenüber einer neuen strittigen Behandlungsmethode, wie dem Einsetzen von Goldimplantaten und Akupunktur eingestellt sind. Als weitere Aspekte geben Jaeger et al. (2005) zum einen die Erwartung des Besitzers hinsichtlich eines Behandlungseffektes und zum anderen veränderte Verhaltensweisen der Hunde aufgrund veränderter Signale ihrer Besitzer an.

2.3.4.3 Übertragbarkeit von Placebowirkungen

Bei einem Großteil der bisherigen Studien zum Placeboeffekt liegt der Blickpunkt auf einem bestimmten Teilgebiet, häufig handelt es sich hierbei um den Aspekt der Placeboanalgesie (Guo et al., 2011). Zhang und Luo (2009) konnten die Übertragbarkeit des Placeboeffektes beim Menschen von einem Gebiet (Schmerz) auf ein anderes (Emotion) Elektroenzephalogramm-gestützt darstellen. Auch Guo et al. (2011) vertreten die Annahme, dass ein weitgreifenderer Wirkungsbereich angenommen werden kann. In einer Studie an Mäusen untersuchten sie die Beeinflussbarkeit depressionsähnlichen Verhaltens im erzwungenen Schwimmtest sowie im Tail-Suspension-Test. Sowohl im erzwungenen Schwimmtest (Porsolt et al., 1977) als auch im Tail-Suspension-Test (Steru et al., 1985) wird die Dauer der Bewegungslosigkeit des Versuchstieres gemessen. Beide Tests dienen der Bewertung antidepressiver Wirksamkeit von Arzneimitteln (Bourin et al., 2005). Hierbei konnten Guo et al. (2011) einen antidepressiven Effekt der Placeboanalgesie nachweisen und somit eine Übertragbarkeit der Placeboanalgesie belegen. Die Placeboanalgesie konnte sowohl die durchgeführten Verhaltenstests beeinflussen, als auch eine Reduktion der

stressinduzierten Reaktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse bewirken.

2.4 Nocebo

2.4.1 Definition

Das Gegenteil der positiven Erwartung einer Heilung beim Placeboeffekt ist der Effekt des Nocebos. Nocebo (lat. „Ich werde schaden“) wurde erstmals von Kennedy (1961) erwähnt. Hahn (1997) definiert den Noceboeffekt als Ursache für Krankheit oder Tod durch Erwartungen von Krankheit oder Tod und durch damit verbundene Gemütszustände. Er unterscheidet zwei Formen des Noceboeffekts. Bei der spezifischen Form erwartet der Betroffene ein bestimmtes negatives Ereignis, das dann tatsächlich eintritt. Wohingegen bei der allgemeinen Form unbestimmte negative Erwartungen vorliegen. Diese bewahrheiten sich in Symptomen, Krankheit oder Tod ohne dass der Betroffene exakte Vorstellungen von diesen gehabt hätte. Diese Nocebophänomene müssen laut Hahn (1997) von Placebo-Nebeneffekten abgegrenzt werden. Unter diesen Nebeneffekten versteht Hahn (1997) durch positive Erwartungen hervorgerufene negative Wirkungen. Demgegenüber liegen Nocebophänomenen negative Erwartungen zugrunde.

2.4.2 Mechanismen des Noceboeffektes

Die Kenntnisse hinsichtlich des Noceboeffekts sind im Vergleich zum Placeboeffekt deutlich geringer. Teilweise beruht dies auf ethischen Bedenken. Grundidee ist dabei, dass verbale Andeutungen die Erwartung einer klinischen Verschlechterung auslösen können (Benedetti et al., 2007). Analog zum Placeboeffekt ist der Noceboeffekt im Bereich der Schmerzmedizin am besten untersucht (Enck et al., 2008). Die Placeboantwort im Bereich der Schmerzwahrnehmung ist in verschiedene Richtungen möglich. Es kann sowohl zu vermehrtem als auch zu vermindertem Schmerzempfinden kommen (Benedetti und Amanzio, 1997). Sawamoto et al. (2000) konnten nachweisen, dass ein harmloser Stimulus in Erwartung eines schmerzhaften Reizes als unangenehmer wahrgenommen wird.

2.4.2.1 Involvierte Gehirnareale

Außerdem lieferte die von Sawamoto et al. (2000) durchgeführte Studie Hinweise darauf, dass der anteriore cinguläre Kortex, das Operculum parietale und der posteriore Teil der Insula an der Regulierung des affektiven Aspekts der sensorischen Wahrnehmung

hinsichtlich der unsicheren Erwartung eines Schmerzreizes beteiligt sind. Die subjektive sensorische Wahrnehmung wird von der Wechselbeziehung zwischen Erwartung und eingehender sensorischer Information bestimmt (Koyama et al., 2005). Koyama et al. (2005) untersuchten mithilfe der Magnetresonanztomographie die Hirnaktivität in Bezug auf erwarteten und erfahrenen Schmerz. Dabei zeigte sich, dass sich die Aktivitätssteigerung in Thalamus, Insula, präfrontalem Kortex, anteriorem cingulären Kortex sowie weiteren Hirnregionen nach der erwarteten Schmerzintensität richtet. Des Weiteren konnte festgestellt werden, dass es Überschneidungen zwischen der schmerz- und der erwartungsabhängigen Aktivierung bestimmter Gehirnareale gibt. Zu diesen Regionen zählen der anteriore Teil der Insula sowie der anteriore cinguläre Kortex.

2.4.2.2 Neurobiologische Mechanismen

Die Noceboresponse ist mit einer Deaktivierung der Dopamin- und Opioidausschüttung verbunden (Scott et al., 2008). Außerdem gibt es Hinweise auf eine Beteiligung des Cholecystokininsystems (Benedetti et al., 2006a). Faris et al. (1983) konnten experimentell nachweisen, dass Cholecystokinin Opiate antagonisieren kann. Außerdem stellten sie fest, dass die Wirkung des Cholecystokinins dosisabhängig ist. In der von Faris et al. (1983) eingesetzten niedrigen Dosierung zeigte sich, dass Cholecystokinin in der Lage ist, die opiatvermittelte Analgesie auszuschalten. Endogenes Cholecystokinin wirkt physiologischerweise als Opiatantagonist (Watkins et al., 1984). Benedetti et al. (2006a) gelang es mithilfe einer Schmerzstudie, bei der in Probanden experimentell erzeugter ischämischer Schmerz ausgelöst wurde, darzustellen, dass verbal induzierte Nocebohyperalgesie mit einer übermäßigen Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse einhergeht. Gemessen wurde dies anhand der Plasmakonzentrationen des Adrenocorticotropen Hormons und Cortisols. Sowohl die Hyperaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse als auch die Nocebohyperalgesie konnten mittels des Benzodiazepins Diazepam ausgeschaltet werden. Daraus schlussfolgern Benedetti et al. (2006a), dass Angst eine entscheidende Rolle spielt. Des Weiteren untersuchten sie den Einfluss von Proglumid, einem gemischten Cholecystokinin Typ A/Typ B-Rezeptorantagonisten. Dabei zeigte sich, dass Proglumid die Nocebohyperalgesie komplett unterbinden kann, wohingegen keine Wirkung auf die Hyperaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse festgestellt werden konnte. Demnach spielt Cholecystokinin eine Rolle hinsichtlich der hyperalgetischen Komponente des Noceboeffektes, wohingegen es in Bezug auf den Angstaspekt keinen Einfluss zu haben scheint. Sowohl Proglumid als auch Diazepam wirkten nur auf Nocebo-induzierten Schmerz. Schmerz, der nicht durch einen Noceboeffekt verursacht war, wurde

nicht beeinflusst. Daraus schließen Benedetti et al. (2006a), dass eine enge Beziehung zwischen Angst und Nocebohyperalgesie bestehen muss, in der Cholecystokinine eine entscheidende Rolle spielen muss. Außerdem stellen Benedetti et al. (2006a) die Vermutung an, dass bei Placeboanalgesie bzw. Nocebohyperalgesie eine entgegengesetzte Aktivierung des endogenen Opioid- sowie des Cholecystokininsystems stattfindet.

2.4.2.3 Lernen

Colloca et al. (2008) untersuchten die Einflussgröße des Lernens auf die Nocebohyperalgesie. Dabei verglichen sie die Stärke des Noceboeffektes, hervorgerufen durch verbale Suggestion, mit der Stärke nach erfolgtem Konditionierungsprozess. Die Ergebnisse der Studie lassen Colloca et al. (2008) zu dem Schluss kommen, dass Lernvorgänge im Bereich der Nocebohyperalgesie eine deutlich geringere Rolle spielen als dies bei der Placeboanalgesie der Fall zu sein scheint.

2.5 Entwicklungen im Bereich der Placeboforschung

Schedlowski et al. (2010) analysierten den Verlauf der Placebo- und Noceboforschung seit der Gründung der Meta-Datenbank PubMed im Jahr 1953. Neben einer kontinuierlich steigenden Anzahl an Publikationen, stellt sich ein Forschungsschwerpunkt im Bereich der Placeboanalgesie dar. Bei der Verteilung der Publikationen zum Thema des Placeboeffektes zeichnet sich laut Schedlowski et al. (2010) ein dreiwelliger Verlauf ab, dessen Scheitelpunkte in den Jahren 1964, 1989 und 2002 liegen. Bei der Beleuchtung der Hintergründe kommen sie zu dem Schluss, dass eine Publikation von Shapiro (1964a) gemeinsam mit weiteren verhaltenswissenschaftlichen Veröffentlichungen einen entscheidenden Einfluss auf den weiteren Verlauf der Entwicklung mit einem Schwerpunkt auf psychologischen Aspekten des Placeboeffektes hatte. Die zweite Publikationswelle basiert größtenteils auf Veröffentlichungen zum Thema Placeboeffekt in verschiedenen klinischen Bereichen und zu unterschiedlichen Erkrankungsbildern. Mitverantwortlich für den dritten Anstieg sehen Schedlowski et al. (2010) ein Symposium der National Institutes of Health in den USA zum Thema Placebo. Vermehrt werden Studien veröffentlicht, bei denen bildgebende Verfahren eine Rolle spielen und die neuropsychologische und -biologische Mechanismen bezüglich der Placeboantwort beleuchten.

Schedlowski et al. (2010) sehen eine Vielzahl von Fragen bezüglich des Placeboeffektes bisher noch unbeantwortet, die das Thema zukünftiger Studien sein sollten. Sie erhoffen sich, dass eine Erweiterung des Kenntnisstandes einen gezielten Einsatz des Placeboeffektes im klinischen Bereich ermöglichen und einen wichtigen Beitrag zur

Entwicklung neuer pharmakologischer Substanzen leisten kann. Eine besondere Chance sehen Schedlowski et al. (2010) für den Bereich der medizinischen Verhaltenswissenschaften, eine Erhöhung der Therapieeffekte bei gleichzeitiger Reduktion unerwünschter Nebenwirkungen erzielen zu können.

3 Material und Methoden

3.1 Allgemeines

3.1.1 Untersuchungsbetrieb und Tiere

Die Erhebung der Studiendaten erfolgt zwischen Juni 2013 und Mai 2014 auf einem konventionell betriebenen Milchviehbetrieb in Brandenburg. Der Gesamtbestand umfasst zu Studienbeginn 2155 Tiere, von denen 1556 auf melkende Kühe und 249 auf trockenstehende Kühe entfallen. Die Tiere gehören mit wenigen Ausnahmen der Rasse Holstein-Friesian an. Seit 2007 setzt der Betrieb homöopathische Arzneimittel ein. Dabei werden zunächst Injektionslösungen verwendet, die schließlich durch homöopathische Präparate in Form von Globuli, wie sie auch im humanmedizinischen Bereich Anwendung finden, ersetzt werden. Insbesondere bei Puerperalstörungen, Mastitis sowie Klauenerkrankungen und Gelenksveränderungen setzt der Untersuchungsbetrieb Homöopathika ein.

3.1.2 Melken

Das Melken erfolgt je nach Tiergruppe bis zu dreimal täglich in einem Side-by-Side Melkstand. Zunächst werden eutergesunde Tiere gemolken. Abschließend erfolgt das Melken der Tiere mit Eutererkrankungen, deren Milch durch Arzneimittelgaben nicht verwertet werden darf. Der Melkablauf beinhaltet das Tragen von Einmalhandschuhen, das Vormelken jeder Zitze in einen Vormelkbecher, die Zitzenreinigung mittels trockener Einwegtücher, die manuelle Überprüfung des Ausmelkgrades sowie die Sprühdesinfektion der Zitzen nach Abnahme des Melkzeugs. Des Weiteren ist eine automatische Anrüst- und Abnahmesteuerung des Melkstandes, eine Zwischendesinfektion des Melkzeugs sowie der Hände des Melkpersonals gegeben.

3.1.3 Kalbung

Die zur Kalbung anstehenden Tiere werden durch die jeweiligen Betriebsmitarbeiter auf vorhandene Geburtsanzeichen überprüft. Bei Verdacht auf eine Geburtsstörung wird eine vaginale Untersuchung durchgeführt. Dazu werden die Tiere fixiert, Hände und Arme des untersuchenden Mitarbeiters sowie der Genitalbereich des Tieres mit Wasser und einer Desinfektionslösung gereinigt. Unter Verwendung von Gleitgel werden der Öffnungsgrad des Muttermundes sowie Lage, Stellung und Haltung des Kalbes kontrolliert. Des Weiteren wird auf Lebenszeichen des Kalbes und auf Anzeichen einer Uterustorsion geachtet. Bei Bedarf wird eine manuelle Korrektur bei Abweichungen der Lage, Stellung oder Haltung des Kalbes

durchgeführt. Manuelle Zughilfe und die Verwendung eines mechanischen Geburtshelfers werden, sofern nötig, eingesetzt. Bei schwerwiegenden Geburtsstörungen wird ein Tierarzt hinzugezogen. Kühe ab der dritten Kalbung erhalten post partum zur Gebärpareseprophylaxe intravenös Calcitat N 25 (aniMedica, Senden-Bösensell) und Dextrofusal (medistar, Ascheberg). Muttertieren mit Schweregeburten wird subkutan eine homöopathische Arnika-Injektionslösung verabreicht. Kühe mit Zwillingskälbern erhalten über drei bis fünf Tage ein propylenglycol- und glycerinhaltiges Präparat per os, das zur Unterstützung des Energiestoffwechsels beitragen soll.

3.1.4 Kälberaufzucht

Kälber werden unmittelbar nach der Geburt, d. h. innerhalb der ersten Stunde post natum, vom Muttertier getrennt, mit lauwarmem Wasser gewaschen, gewogen, anschließend in separate, eingestreute Kälberboxen verbracht und dort mit Kolostrum getränkt. Die Qualität des Kolostrums des Muttertieres wird vorab mittels Kolostrumspindel getestet. Ergibt sich ein nicht ausreichender Gehalt an Immunglobulinen, wird auf tiefgefrorenes Kolostrum zurückgegriffen. Dabei wird die Biestmilch ab einer Immunglobulinkonzentration von 50 mg/ml als Kolostrum mit guter Qualität beurteilt.

Nach einer Woche werden die Kälber in Laufställen mit Stroheinstreu zu Gruppen mit etwa 20 Tieren zusammengestellt.

3.1.5 Kolostrumgruppen

Frischkalbinnen werden in einer gesonderten Gruppe gehalten. In diesem mit Stroheinstreu ausgestatteten Laufstallbereich werden die Tiere über einen Zeitraum von fünf Tagen bezüglich Nachgeburtsabgang, Verletzungen des weichen Geburtsweges sowie rektaler Körpertemperatur kontrolliert. Bestehen Auffälligkeiten wird der Beobachtungs- und Behandlungszeitraum je nach Bedarf ausgedehnt. Hierzu wechseln die Tiere in einen ebenfalls mit Stroh eingestreuten Laufstallbereich, der zusätzlich über Liegeboxen verfügt. Bei Kühen mit Retentio secundinarum wird die Nachgeburt auf eine Handbreit unter Scheidenhöhe gekürzt. Zudem wird an Tag sieben post partum ein Betacarotin-Präparat subkutan bzw. intramuskulär und an Tag neun post partum ein synthetisches Prostaglandin intramuskulär verabreicht. Kühe mit erhöhter rektaler Körpertemperatur, Scheidenverletzung oder Nachgeburtsverhaltung werden mit verschiedenen homöopathischen Präparaten behandelt. Falls sich unter der homöopathischen Behandlung keine Besserung einstellt, werden die Tiere zusätzlich mit allopathischen Arzneimitteln therapiert. Nach der Genesung der Tiere erfolgt die Umstellung in die Gruppe der Frischlaktierenden. Hierbei handelt es sich

um einen Laufstallbereich mit Spaltenboden und Liegeboxen, die mit Gummimatten ausgestattet sind.

3.1.6 Krankengruppen

Tiere mit stark beeinträchtigtem Allgemeinbefinden oder Tiere, die aufgrund einer Erkrankung des Bewegungsapparates statt auf Spaltenboden auf Stroheinstreu gehalten werden sollen, werden in einem gesonderten Laufstallbereich mit Stroheinstreu untergebracht. Zudem gibt es für festliegende Tiere einen separaten Bereich, der mit Sand ausgestattet ist.

Kühe mit verändertem Milchcharakter werden in die Eutergruppe, einem mit Stroh eingestreuten Laufstallbereich mit Liegeboxen, umgestellt.

3.1.7 Fütterung

Die Fütterung erfolgt in Form einer totalen Mischration (TMR), die sich aus Anwelk- und Maissilage, Stroh, Mais-, Raps- und Sojaschrot, extrudierten Leinsamen, Carotin und Harnstoff zusammensetzt. Die genaue Zusammensetzung richtet sich dabei nach dem Laktationsstadium der jeweiligen Tiergruppe. Sowohl die Mischung der Futtermischung als auch das Vorlegen des Futters erfolgt in den Kolostrumgruppen, der Eutergruppe und den Krankengruppen über einen Futtermischwagen. In diesen Tiergruppen, sowie in der Gruppe der Frischlaktierenden wird außerdem einmal täglich Heu zur Verfügung gestellt. Für die restlichen Tiergruppen erfolgt die Mischung der Futtermischung in einer feststehenden Mischanlage. Von dort gelangt das Futter über automatische Futterbänder in die verschiedenen Stallbereiche. Zusätzlich werden in allen Tiergruppen ad libitum Salzlecksteine und Leckmassen zur Deckung des Mineralstoffbedarfs angeboten. Zur Sicherung einer gleichbleibenden Futterqualität werden wöchentlich Futterproben zum Futterlabor des Landeskontrollverbandes Berlin-Brandenburg eV, das über eine Akkreditierung nach DIN EN ISO 17025 verfügt, zur Futtermittelanalyse eingeschickt.

3.2 Untersuchungskonzept

3.2.1 Studiendesign

Die Studie wird randomisiert, kontrolliert und dreifach verblindet durchgeführt. Die Verblindung besteht dabei für das Personal des Untersuchungsbetriebes, die Tierärzte und die Personen, die die statistische Datenauswertung durchführen. Erst nach erfolgter

statistischer Auswertung erfolgt die Offenlegung durch den Studienleiter (Prof. Dr. Staufenberg).

Der erste Studienteil erstreckt sich von Juni 2013 bis März 2014. In diesem Zeitraum werden die Tiere Untersuchungsgruppe 1 und 2 zugeteilt. Die Zuordnung richtet sich dabei nach der Ohrmarkennummer des jeweiligen Studientieres. Kühe, deren Ohrmarkennummern mit einer ungeraden Ziffer enden, werden Untersuchungsgruppe 1 zugeteilt und erhalten das homöopathische Präparat für Studiengruppe 1. Entsprechend erfolgt die Zuordnung von Tieren, deren Ohrmarkennummern mit gerader Ziffer enden, zu Untersuchungsgruppe 2. Diese Kühe erhalten die entsprechenden homöopathischen Präparate für Studiengruppe 2.

Der zweite Studienteil beginnt im März 2014 und beinhaltet die zusätzliche Einführung einer Kontrollgruppe. Tiere mit ungerader Ohrmarkennummer werden nun abwechselnd der Untersuchungsgruppe 1 und der Kontrollgruppe zugeteilt. Entsprechend werden Kühe mit gerader Ohrmarkennummer alternierend der Untersuchungsgruppe 2 und der Kontrollgruppe zugeordnet. Die Kontrolltiere erhalten keine homöopathische Behandlung. Die Temperaturkontrollen werden in der gleichen Weise und Häufigkeit durchgeführt wie in den anderen beiden Untersuchungsgruppen. Bei Bedarf können alle drei Gruppen mit allopathischen Arzneimitteln behandelt werden.

Einige Tiere, bei denen unter der Studienbehandlung keine Besserung eintritt, werden mit betriebseigenen homöopathischen Präparaten behandelt. Insgesamt betrifft dies 12,6 % der Studientiere. Die Entscheidung bezüglich der Therapieumstellung obliegt einer langjährigen Betriebsmitarbeiterin. Zur Untersuchung eines möglichen Einflusses auf den Behandlungserfolg wird bei der statistischen Auswertung eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt, die diesen Faktor berücksichtigt.

3.2.2 Studienrelevante Erkrankungen

Alle Tiere, die im Studienzeitraum abkalben und bei denen eine akute geburtsbedingte Erkrankung in der Puerperalphase auftritt und innerhalb der ersten fünf Tage post partum diagnostiziert wird, werden in die Studie aufgenommen. Ein schlechtes Allgemeinbefinden gilt als Ausschlusskriterium. Insgesamt werden 663 Tiere in die Studie eingeschlossen.

Zu den relevanten Erkrankungen zählen Nachgeburtsverhaltung, Scheidenverletzungen und unspezifisches Fieber. Auf dem Untersuchungsbetrieb wird vom Vorliegen einer Nachgeburtsverhaltung ausgegangen, wenn der Abgang der Nachgeburt 12 Stunden nach der Geburt nicht abgeschlossen ist. Tiere mit Scheidenverletzungen, die im Rahmen der Geburt entstehen, werden ebenfalls in die Studie aufgenommen. Hierzu zählen Hämatome und nicht perforierende Wunden. Unspezifisches Fieber (rektale Körpertemperatur

> 39,5 °C), bei dem keine primäre Ursache feststellbar ist, ist ein weiteres Aufnahmekriterium. Da die Kontrolle der Frischkalbinnen hinsichtlich rektaler Körpertemperatur, Nachgeburtsabgang und Scheidenverletzungen in den ersten fünf Tagen post partum durchgeführt wird, kann der Eintritt in die Studie an diesen fünf Tagen erfolgen.

3.2.3 Homöopathische Arzneimittel

Für die Studie stehen homöopathische Arzneimittelpräparate in Form von Globuli zur Verfügung. Verwendung finden C 200-potenzierte Einzelmittel. Hierbei kommen Rohrzuckerkügelchen als Träger zum Einsatz, die mit dem entsprechenden homöopathischen Präparat besprüht werden. Die Placebopräparate bestehen lediglich aus den Trägerkügelchen ohne Zusatz eines Wirkstoffes, sodass Placebo- und Verumpräparate optisch nicht voneinander zu unterscheiden sind.

Verum- und Placebopräparate sind in mit aufsteigenden geraden und ungeraden Zahlen sowie der jeweiligen Bezeichnung des Homöopathikums gekennzeichneten Flaschen abgefüllt. Die Bezeichnung des Homöopathikums ist sowohl auf den Verum- als auch auf den entsprechenden Placebopräparaten vermerkt. Jedes homöopathische Verumpräparat besitzt ein Placeboäquivalent. Jede Flaschennummer lässt sich eindeutig dem enthaltenen Präparat zuweisen.

Kühe der Studiengruppe 1 (ungerade Ohrmarkennummern) erhalten das jeweilige Präparat aus der mit ungerader Zahl gekennzeichneten Flasche. Entsprechend bekommen Kühe der Studiengruppe 2 (gerade Ohrmarkennummern) das entsprechende Präparat aus der mit gerader Zahl gekennzeichneten Flasche.

Homöopathische Verum- und Placebopräparate werden aus den Flaschen in Eppendorfgefäße mit je vier Globuli portioniert. Die Globuli werden vaginal eingelegt, da die Aufnahme des homöopathischen Wirkstoffs über die Schleimhaut erfolgen soll. In Spät- und Nachtschicht findet die Verabreichung über die Nasenschleimhaut statt. Dazu werden drei Globuli in 100 Milliliter Wasser aufgelöst. Diese Mischung wird mithilfe einer Sprühflasche mit drei bis vier Hüben in die Nasenlöcher gesprüht.

3.2.4 Homöopathisches Behandlungsschema

Die Entscheidung welches Tier mit welchem homöopathischen Wirkstoff zu behandeln ist obliegt einer langjährigen Betriebsmitarbeiterin. Diese orientiert sich bei der Wahl des zu verabreichenden Mittels an dem Homöopathie-Ratgeber „Klassische Homöopathie für Rinder“ (Gnagl, 2005a). Dabei wird ein Homöopathikum in der Regel über einen Zeitraum von fünf Tagen verabreicht. Ausnahmen stellen dabei Silicea und Arsenicum dar.

Tabelle 3: Eingesetzte Homöopathika mit Einsatzgebiet, Behandlungsdauer und -häufigkeit

Homöopathikum	Einsatzgebiet	Behandlungsdauer	Behandlungshäufigkeit pro Tag
Pyrogenium	Akute Puerperalstörung mit erhöhter Körperinnentemperatur	5 Tage	1-5 x
Arsenicum	Nachgeburtsverhaltung mit physiologischer Körperinnentemperatur	bis zum Abgang der Nachgeburt	1 x
Bryonia	Folgebehandlung akuter fieberhafter Puerperalstörungen	5 Tage	3-5 x
Lachesis	Folgebehandlung akuter Puerperalstörungen bei Vorhandensein eines übelriechenden Vaginalausflusses	5 Tage	1-3 x
Calendula	Geburtsbedingte Scheidenverletzungen mit physiologischer Körperinnentemperatur	5 Tage	1 x
Mastitismischung	Akute Puerperalstörung im Zusammenhang mit erhöhter Körperinnentemperatur und Mastitis	5 Tage	1-5 x
Silicea	Einmalige Gabe nach Abschluss einer Behandlung mit einem der oben genannten Homöopathika/ im Anschluss an eine Behandlung mit Calendula	1 Tag/ bis zum Ausheilen der Scheidenverletzung	1 x

3.2.5 Untersuchungsgrößen

Tabelle 4 zeigt eine Auflistung der Untersuchungsgrößen mit Erfassungshäufigkeit und -art. Zu den erhobenen Daten zählen allgemeine Parameter, wie Zuchtwerte, Laktationszahl und Milchleistung, erkrankungsabhängige Parameter, wie die Anzahl der Erkrankungs- und der Fiebertage und behandlungsabhängige Parameter, wie Behandlungsgruppe, Behandlungsart

und die Anzahl der Behandlungstage. Außerdem werden Reproduktionsparameter und Daten zum Verbleib der Tiere in den ersten 200 Tagen der Laktation erfasst. Bezüglich des Kalbeverlaufs werden Zwillinge als Lebendgeburt gewertet, wenn beide Kälber lebend geboren werden. Zwillingsgeburten, bei denen mindestens ein Kalb tot geboren wird, zählen als Totgeburt. Die Erhebung erfolgt mithilfe der täglich von den Studentierärzten geführten Studienprotokolle und des Milchviehmanagementprogrammes „Herde“ von dsp-Agrosoft (Ketzin/Havel).

Tabelle 4: Untersuchungsgrößen mit Erhebungshäufigkeit und -art

Untersuchungsgröße		Erhebungshäufigkeit	Erhebungsart/Quelle
Abstammung		einmalig	„Herde“
Laktationszahl		einmalig	„Herde“
Zuchtwertschätzung	RZM RZG	einmalig	„Herde“
Fruchtbarkeitsparameter der Vorlaktation	Besamungs- portionsaufwand Rastzeit Zwischentragezeit Zwischenkalbezeit Erstkalbealter	einmalig	„Herde“
Fruchtbarkeitsparameter der aktuellen Laktation	Besamungs- portionsaufwand Rastzeit Zwischentragezeit	einmalig	„Herde“
Milchleistung der Vorlaktation	Vorlaktationsdauer 305-Tage- Milchleistung 305-Tage- Eiweißleistung 305-Tage- Fettleistung	einmalig	„Herde“
Milchleistung der aktuellen Laktation	100-Tage- Milchleistung 100-Tage- Eiweißleistung 100-Tage-Fettleistung	einmalig	„Herde“
Durchschnittliche Milchmenge	in den letzten 3 Tagen vor Krankheitsbeginn in den ersten 3 Tagen nach Krankheitsbeginn	einmalig	„Herde“

	in den ersten 3 Tagen nach Krankheitsende		
Vorerkrankungen		einmalig	„Herde“
Kalbeverlauf	Schweregrad Geschlecht des Kalbes Gewicht des Kalbes Lebend-/Totgeburt Einlings-/ Zwillingsgeburt	einmalig	„Herde“
Erkrankungsart	Puerperalstörung Begleiterkrankung	täglich	Studienprotokoll (Klinische Untersuchung)
Rektale Körpertemperatur		2-3 x täglich	Studienprotokoll (Messung mittels Digital- Fieberthermometer)
Erkrankungsdauer (Anzahl der Tage vom Tag der Studienaufnahme bis zur klinischen Heilung; klinische Heilung = physiologische Körperinnentemperatur und keine Krankheitssymptome)		einmalig	Studienprotokoll
Untersuchungsgruppe	Untersuchungsgruppe 1 Untersuchungsgruppe 2 Kontrollgruppe	einmalig	Studienprotokoll
Medikamenten- verabreichung		täglich	Studienprotokoll
Behandlungsart		täglich	Studienprotokoll
Behandlungsdauer (Anzahl der Behandlungstage)		einmalig	Studienprotokoll
Abgang	Abgangsart Abgangsgrund Laktationstag am Abgangstag	einmalig	„Herde“

3.2.6 Erhebung der Messwerte

3.2.6.1 Messung der rektalen Körpertemperatur

Die Messung der rektalen Körpertemperatur erfolgt bei allen Tieren der Kolostrumgruppe in den ersten fünf Tagen post partum. Dies soll der Erkennung von Erkrankungen im Frühpuerperium dienen. Des Weiteren werden Temperaturmessungen bei Tieren mit diagnostizierter akuter geburtsbedingter Störung des Puerperiums zur Verlaufskontrolle durchgeführt. Die Messung der rektalen Körpertemperatur erfolgt mittels eines digitalen Fieberthermometers. Bei Kühen, die im Liegen oder Stehen angetroffen werden und den Messvorgang ohne Fixation tolerieren, wird die Temperaturkontrolle ohne Fixation durchgeführt. Alle übrigen Tiere werden zur Messung in einem Fressgitter fixiert. Bei Frischkalbinnen wird während der ersten fünf Tage post partum morgens einmal täglich die rektale Körpertemperatur bestimmt. Bei Tieren, bei denen die Messung der Verlaufskontrolle dient, wird morgens und mittags, während der Studie bei Bedarf zusätzlich nachmittags, die Körperinnentemperatur ermittelt. Die Temperaturmessungen werden durch das Betriebspersonal und die Studentierärzte durchgeführt. Liegt bei einer dieser Messungen eine rektale Körpertemperatur über 39,5 °C vor, wird dieser Tag als Fiebertag gezählt, sofern er sich innerhalb der ersten sieben Tage post partum befindet.

3.2.6.2 Erfassungszeitraum

Die Erfassung der täglich zu erhebenden Daten erstreckt sich über den Behandlungszeitraum des jeweiligen Tieres. Eine homöopathische Behandlung dauert dabei in der Regel mindestens fünf Tage. Bei Fortdauern der Symptome wird dieser Zeitraum verlängert. Zeigen die Tiere eine deutliche Besserung oder ein Verschwinden der Symptome, eine physiologische Körperinnentemperatur (38,0-39,5 °C) und eine steigende Milchleistung, werden die Tiere aus der Behandlungsgruppe in die Gruppe der Frischlaktierenden entlassen. Hier kann bei Bedarf eine weiterführende homöopathische Behandlung stattfinden. Die einmalig zu erfassenden Daten werden nach der Entlassung des jeweiligen Tieres bzw. nach Ablauf der Nachbeobachtungszeit erhoben. Diese erstreckt sich über die ersten 200 Tage der aktuellen Laktation.

3.3 Statistik

Die Datenerfassung erfolgt mithilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Microsoft Excel 2010 (Version 14.0.7172.5000), die statistische Datenauswertung mit SPSS (Version 22). Dabei wird ein Signifikanzniveau $p < 0,05$ angenommen.

Für alle erhobenen Parameter erfolgt eine deskriptive Statistik mit anschließender Überprüfung auf Plausibilität. Daten, die bei der Plausibilitätskontrolle als fehlerhaft auffallen, werden überprüft und korrigiert. Anschließend erfolgt die Testung der Normalverteilung mittels Histogramm, Kolmogorow-Smirnow- und Shapiro-Wilk-Test. Bei kontinuierlichen, normalverteilten Parametern wird eine einfaktorische Varianzanalyse (analysis of variance; ANOVA) zum Vergleich der drei Gruppen durchgeführt (Tabelle 5) bzw. ein T-Test zum Vergleich von zwei Gruppen. Der Vergleich der Untersuchungsgruppen bei kontinuierlichen, nicht normalverteilten Variablen erfolgt mittels Kruskal-Wallis-Test für den Vergleich der drei Studiengruppen (Tabelle 6) und mittels Mann-Whitney U-Test für den Vergleich von zwei Gruppen. Nominale und ordinale Variablen werden mittels Chi-Quadrat-Test ausgewertet (Tabelle 7). Dabei erfolgt zur besseren statistischen Auswertbarkeit für einige Variablen die Umcodierung in eine andere Variable, um eine Datenreduktion zu erzielen und somit einen Vergleich der Gruppen zu ermöglichen. Zu den transformierten Variablen zählen Laktationszahl, Schweregrad der Kalbung, Geschlecht des Kalbes, Lebend-/Totgeburt, Erkrankungsart und Abgangsart (Tabelle 8).

Zur Auswertung des Überlebens bis zum 200. Laktationstag liegen zu den zur Zucht verkauften Tieren keine Daten vor, sodass diese dabei keine Berücksichtigung finden.

Die Überlebenszeitanalyse erfolgt mittels Kaplan-Meier-Verfahren und anschließendem Log-Rank-Test zum Vergleich der Untersuchungsgruppen. Krankheits- bzw. Behandlungsdauer bilden die jeweilige Zeitvariable. Die Krankheitsdauer entspricht der Anzahl der Tage vom Krankheitsbeginn, d. h. vom Tag der Studienaufnahme des Studientieres bis zur klinischen Heilung. Klinische Heilung ist definiert als Rückkehr zur physiologischen Körpertemperatur (38,0-39,5 °C) und dem Fehlen weiterer Krankheitssymptome. Die Behandlungsdauer entspricht der Anzahl der Behandlungstage. Dabei wird ein Tag als Behandlungstag gewertet, wenn das jeweilige Studientier eine Behandlung in Form einer homöopathischen oder/und allopathischen Therapie erhält. Das Ende der Behandlungsdauer tritt ein, wenn die Standardtherapie oder wenn eine weiterführende Therapie beendet wurde und das Tier geheilt ist. Tiere, bei denen im Studienzeitraum kein Ereignis, also keine Heilung eintritt, gelten als zensiert. Demnach erfolgt eine Zensierung für abgegangene Tiere. Zur Überprüfung des Effektes verschiedener Einflussfaktoren auf die Erkrankungs- und Behandlungsdauer wird zusätzlich die Cox-Regressionsanalyse angewendet. Die Variablen, deren Einfluss überprüft werden soll, werden mittels manueller Vorwärtsselektion ermittelt. Dabei fließen Variablen in die Cox-Regressionsanalyse ein, die in der univariablen Analyse

mit dem Kaplan-Meier-Verfahren einen p-Wert $< 0,1$ aufweisen. Dabei wurde die Hazard Ratio grafisch mittels Kaplan-Meier-Kurven auf Proportionalität geprüft.

Tabelle 5: Auswertung kontinuierlicher, normalverteilter und varianzgleicher Variablen mittels ANOVA bzw. T-Test

ANOVA bzw. T-Test

RZM
RZG
305-Tage-Milchleistung [kg]
305-Tage-Eiweißleistung [kg]
Kalbeverlauf-Gewicht des Kalbes [kg]
Durchschnittliche Milchmenge der ersten 3 Tage nach Krankheitsbeginn [kg/d]
Durchschnittliche Milchmenge der ersten 3 Tage nach Krankheitsende [kg/d]

Tabelle 6: Auswertung kontinuierlicher, nicht normalverteilter Variablen mittels Kruskal-Wallis-Test bzw. Mann-Whitney U-Test

Kruskal-Wallis-Test bzw. Mann-Whitney U-Test

Besamungsaufwand der Vorlaktation
305-Tage-Fettleistung [kg]
Vorlaktationsdauer [d]
Rastzeit der Vorlaktation [d]
Zwischentragezeit der Vorlaktation [d]
Zwischenkalbezeit der Vorlaktation [d]
Erstkalbealter [d]
Anzahl Erkrankungen in der Vorlaktation
Durchschnittliche Milchmenge der letzten 3 Tage vor Krankheitsbeginn [kg/d]
Krankheitsdauer [d]
Behandlungsdauer [d]
Anzahl der Fiebertage (in den ersten 7 Tagen post partum)
100-Tage-Milch-, -Fett-, -Eiweißleistung der aktuellen Laktation [kg]
Rastzeit der aktuellen Laktation [d]
Zwischentragezeit der aktuellen Laktation [d]
Besamungsaufwand der aktuellen Laktation
Anzahl Erkrankungen in den ersten 200 Tagen der aktuellen Laktation
Laktationstag am Abgangstag

Tabelle 7: Auswertung nominaler und ordinaler Variablen mittels Chi-Quadrat-Test

Chi-Quadrat-Test
Laktationszahl
Kalbeverlauf-Grad
Kalbeverlauf-Geschlecht des Kalbes
Kalbeverlauf-Lebend-/Totgeburt
Kalbeverlauf-Einlings-/Zwillingsgeburt
Erkrankungsart
Behandlungsart
Behandlungserfolg
Abgangsart
Abgangsgrund
Verwendete Homöopathika

Tabelle 8: Umcodierte Variablen

Ursprüngliche Variable	Ursprüngliche Werte	Transformierte Werte
Laktationszahl	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	1, 2, 3, ≥ 4
Schweregrad der Kalbung	1 = leicht, 2 = mittel, 3 = schwer	1 = leicht, 2 = mittel o. schwer
Geschlecht des Kalbes	1 = männlich, 2 = weiblich, 3 = männlich/männlich, 4 = weiblich/weiblich, 5 = männlich/weiblich	1 = männlich, 2 = weiblich, 3 = Zwillig
Lebend-/Totgeburt	1 = lebend, 2 = tot, 3 = lebend/lebend, 4 = tot/tot, 5 = lebend/tot	1 = lebend, 2 = tot, 3 = Zwillig lebend, 4 = Zwillig tot
Erkrankungsart	1 = unspezifisches Fieber, 2 = Nachgeburtsverhaltung, 3 = Scheidenverletzung, 4 = Mastitis, 5 = Fieber + NGV, 6 = Fieber + Scheidenverletzung, 7 = NGV + Scheidenverletzung, 8 = Scheidenverletzung + NGV + Fieber, 9 = andere Erkrankung	1 = unspezifisches Fieber, 2 = Nachgeburtsverhaltung, 3 = Scheidenverletzung, 4 = Fieber + NGV, 5 = Fieber + Scheidenverletzung oder NGV + Scheidenverletzung oder Scheidenverletzung + NGV + Fieber, 6 = sonstige Erkrankungen
Abgangsart	1 = Euthanasie, 2 = Verendung, 3 = Schlachtung, 4 = Verkauf zur Zucht, 5 = Abdecker oder unbekannt	1 = Euthanasie oder Verendung oder unbekannt, 2 = kein Abgang, 3 = Schlachtung, 4 = Verkauf zur Zucht

3.3.1 Unvollständige Datensätze

Es werden 663 Kühe in die Studie aufgenommen. Zu einem Tier wird eine falsche Ohrmarkennummer erfasst, sodass keine Daten zu diesem Tier vorliegen. Eine andere Kuh wird lediglich einen Tag lang aufgrund einer Puerperalstörung behandelt und wechselt dann in die Mastitisgruppe des Betriebes. Zu diesem Tier sind keine krankheits- und behandlungsbezogenen Daten vorhanden. Zwei weitere Kühe wechseln nach abgeschlossener Therapie der Puerperalstörung ebenfalls in die Mastitisgruppe des Betriebes. Daher liegen zu diesen Studientieren keine Daten zur abschließenden Behandlungsart vor, außerdem wird der Gruppenwechsel als fehlender Behandlungserfolg gewertet. Angaben zum Schweregrad des Kalbeverlaufs fehlen bei 14 Tieren, da der Betrieb die entsprechende Information zu diesen Kühen nicht im Herdenmanagementprogramm erfasst hat. Kälbergeburtsgewichte fließen nur bei Einlingsgeburten in die Studie ein, bei Zwillingsgeburten werden keine Kälbergewichte erfasst. Zu 20 Tieren liegen keine Daten zur durchschnittlichen Milchmenge relativ zur Erkrankung vor, da diese Kühe nicht im Melkstand, sondern direkt im Krankenabteil gemolken werden.

Aufgrund dieser fehlenden Werte werden im Ergebnisteil Prozentangaben als gültige Prozent angegeben.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

4.1.1 Rasse und Laktationszahl

Bei 98,5 % der untersuchten Tiere handelt es sich um Holstein-Friesian-Rinder. Die übrigen Kühe stellen eine Kreuzung aus Fleisch- und Milchrind oder zweier Milchrindrassen dar. Tabelle 9 zeigt die Verteilung der Studientiere auf die aktuelle Laktationszahl. Etwas mehr als die Hälfte der Tiere (52,7 %) befindet sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in Laktation 1. Kühe in erster oder zweiter Laktation machen einen Anteil von 73,3 % aus.

Tabelle 9: Verteilung der Studientiere auf die aktuelle Laktationszahl

Laktationszahl	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Prozent
1	349	52,7	52,7
2	136	20,5	73,3
3	83	12,5	85,8
4	44	6,6	92,4
5	18	2,7	95,2
6	16	2,4	97,6
7	12	1,8	99,4
8	2	0,3	99,7
9	2	0,3	100
Gesamt	662	100	

4.1.2 Genetik und Vorlaktationsleistung

Tabelle 10 zeigt eine Zusammenstellung der Parameter zu Genetik und Vorlaktationsleistung. Dabei liegen Daten zum Relativzuchtwert Milch (RZM) und zum Relativzuchtwert Gesamt (RZG) zu 299 Tieren vor. Die Parameter zur Vorlaktationsleistung betreffen alle Mehrkalbskühe und liegen bei 313 Tieren vor. Die Hälfte der Tiere weist einen Relativzuchtwert Milch über 101 und einen Relativzuchtwert Gesamt über 106 auf. Die mittlere 305-Tage-Milchleistung beträgt 10448 kg. Mit einem Minimum von 188 Tagen und einem Maximum von 747 Tagen hat die Vorlaktationsdauer eine große Spannweite.

Tabelle 10: Parameter zur Genetik aller Studientiere und zur Vorlaktationsleistung der Mehrkalbskühe

	n	25 %- Perzentil	Median	75 %- Perzentil	Min	Max
RZM	299	94	101	110	74	134
RZG	299	98	106	114	79	136
305-Tage- Milchleistung der Vorlaktation [kg]	313	9559	10448	11561	7049	14161
305-Tage- Eiweißleistung der Vorlaktation [kg]	313	306,6	337,5	365,8	239,9	434,7
305-Tage- Fettleistung der Vorlaktation [kg]	313	365,5	403,2	452,5	262,0	570,6
Vorlaktationsdauer [d]	312	310	344	409	188	747

4.1.3 Fruchtbarkeit

Das Erstkalbealter der Studientiere liegt zwischen 627 und 897 Tagen, wobei die Hälfte der Erstkalbinnen vor ihrem 734. Geburtstag zum ersten Mal kalbt. In der Vorlaktation der Mehrkalbskühe beträgt die mittlere Rastzeit der untersuchten Kühe 78 Tage und die mittlere Zwischentragezeit 116 Tage. Die Hälfte der Tiere wird durch weniger als 2 Besamungen tragend und weist eine Zwischenkalbezeit unter 395 Tagen auf (Tabelle 11).

Tabelle 11: Fruchtbarkeitsparameter der Studientiere

	n	25 %- Perzentil	Median	75 %- Perzentil	Min	Max
Besamungsaufwand der Vorlaktation/ bei Erstkalbinnen	661	1	2	3	1	15
Rastzeit der Vorlaktation [d]	312	60	78	102	35	148
Zwischentragezeit der Vorlaktation [d]	312	80	116	179	38	510
Zwischenkalbezeit der Vorlaktation [d]	312	361	395	460	277	783
Erstkalbealter [d]	349	709	734	764	627	897

4.1.4 Kalbeverlauf

Die überwiegende Zahl der Geburten nimmt einen leichten Verlauf (72,3 %), sodass keine Hilfe durch einen Geburtshelfer erforderlich ist. Lediglich 0,6 % der Kalbungen sind Schweregeburten. Einlingsgeburten haben einen Gesamtanteil von 94 %, wobei weibliche Kälber mit einem Anteil von 51,1 % etwas häufiger auftreten als männliche Kälber (42,9 %). Dabei bringen Einlingsgeburten in 96,6 % der Fälle lebende Kälber hervor.

6 % der Kalbungen sind Zwillingsgeburten, bei denen zu 60 % beide Kälber lebend zur Welt kommen. Legt man die Gesamtzahl der Kalbungen zugrunde, so ergibt sich ein Lebendgeburtenanteil von 94,4 %. Bei 5,6 % der Kalbungen treten Totgeburten auf, wovon 3,2 % Einlingsgeburten und 2,4 % Zwillingsgeburten sind (Tabelle 12).

Die Kälber weisen ein Geburtsgewicht zwischen 20 und 65 kg auf, wobei das mittlere Geburtsgewicht bei 43 kg liegt.

Tabelle 12: Kalbeverlauf der Studentiere

		Häufigkeit	Prozent	Kumulative Prozent
Grad	leicht	469	72,3	72,3
	mittel	176	27,1	99,4
	schwer	4	0,6	100,0
Geschlecht des Kalbes	männlich	284	42,9	42,9
	weiblich	338	51,1	94,0
	Zwilling	40	6,0	100,0
Lebend-/ Totgeburt	lebend	601	90,8	90,8
	Zwilling lebend	24	3,6	94,4
	tot	21	3,2	97,6
	Zwilling tot	16	2,4	100,0
Einlings-/ Zwillingsgeburt	Einling	622	94,0	94,0
	Zwilling	40	6,0	100,0

4.1.5 Erkrankungsart

Während des Studienzeitraums kalben insgesamt 1940 Tiere, wovon 34,2 % aufgrund einer akuten Puerperalstörung in die Studie aufgenommen werden. Frischkalbinnen der Studiengruppe, bei denen Fieber auftritt, haben einen Anteil von 31,6 % an allen abkalbenden Kühen im Untersuchungszeitraum. Bei 9,4 % aller abkalbenden Tiere, die in die

Studie aufgenommen werden, liegt eine Nachgeburtsverhaltung vor und bei 7,2 % eine Scheidenverletzung.

Fieber tritt bei insgesamt 92,9 % der Studientiere auf, wobei unspezifisches Fieber, bei dem keine primäre Ursache feststellbar ist, mit 54,2 % die am häufigsten gestellte Hauptdiagnose darstellt. Nachgeburtsverhaltungen kommen bei 27,5 % der untersuchten Kühe vor. Dabei haben Tiere, bei denen ausschließlich eine Nachgeburtsverhaltung vorliegt, einen Anteil von 3,2 %. Zudem treten Kombinationen aus Fieber und Nachgeburtsverhaltung (21,5 %), aus Scheidenverletzung und Nachgeburtsverhaltung (0,3 %) und aus Scheidenverletzung, Nachgeburtsverhaltung und Fieber (2,6 %) auf. Scheidenverletzungen werden bei 21 % der Tiere beobachtet, wobei diese bei 14,7 % der Kühe in Kombination mit Fieber auftreten (Tabelle 13).

Tabelle 13: Vorkommen der Hauptdiagnosen bei Studientieren

	Häufigkeit	Prozent
Fieber	614	92,9 %
Nachgeburtsverhaltung	182	27,5 %
Scheidenverletzung	139	21,0 %

4.1.6 Begleiterkrankung

Die Hauptdiagnosen treten überwiegend ohne Begleiterkrankung auf, so wird bei 71,9 % der Tiere keine Nebendiagnose gestellt. Zu den häufigsten Begleiterkrankungen zählen Stoffwechselerkrankungen (12,1 %), Mastitiden (6,5 %) sowie Erkrankungen des Bewegungs- und des Verdauungsapparates (jeweils 5,3 %) (Tabelle 14).

Tabelle 14: Häufigkeit der häufigsten Begleiterkrankungen der Studientiere (Mehrfachnennungen möglich)

	Häufigkeit	Prozent
Keine Begleiterkrankung	475	71,9
Stoffwechselerkrankung	80	12,1
Mastitis	43	6,5
Klauen- und Gliedmaßen- erkrankung	35	5,3
Erkrankung des Verdauungsapparates	35	5,3
Sonstige Begleiterkrankung	41	6,2

4.1.7 Behandlungsart

Lediglich 3,3 % der Studientiere werden nicht behandelt, demnach erhalten 96,7 % der erkrankten Kühe eine Therapie. Dabei kommen bei insgesamt 89,7 % der Tiere Studienhomöopathika zum Einsatz. Eine Behandlung bei der ausschließlich Studienhomöopathika verwendet werden, erhalten 30 % der Kühe. Bei mehr als der Hälfte der Studientiere werden allopathische Arzneimittel eingesetzt. So werden insgesamt 58,4 % der Kühe mit nichtantibiotischen Allopathika, wie beispielsweise NSAIDs, und 50,7 % der Tiere mit antibiotischen Arzneimitteln behandelt. Hierbei kommt auf dem Untersuchungsbetrieb überwiegend das Antibiotikum Cevaxel® (Wirkstoff: Ceftiofur), das intramuskulär appliziert wird, zum Einsatz. Als NSAID wird vor allem Romefen® (Wirkstoff: Ketoprofen) verwendet, das bei Tieren mit starker Erhöhung der Körperinnentemperatur intravenös und ansonsten intramuskulär verabreicht wird. Die am häufigsten verwendete Arzneimittelkombination (32 %) setzt sich aus Studienhomöopathika, nichtantibiotischen Allopathika und Antibiotika zusammen (Tabelle 15).

Tabelle 15: Eingesetzte Behandlungsarten bei den Studientieren

	Häufigkeit	Prozent
Ohne Behandlung	22	3,3
Studienhomöopathika	591	89,7
Nicht-Studienhomöopathika	83	12,6
Antibiotika	334	50,7
nichtantibiotische Allopathika	385	58,4
Infusionstherapie	32	4,9

4.1.8 Studienhomöopathika

Tabelle 16 zeigt die Häufigkeit der Verwendung der Studienhomöopathika. Pyrogenium (72,9 %), das bei fieberhaften Erkrankungen eingesetzt wird und Silicea (69,8 %), das hauptsächlich einmalig zum Abschluss einer homöopathischen Behandlung verabreicht wird, stellen die am häufigsten verwendeten Homöopathika dar.

Tabelle 16: Häufigkeit der Verwendung der Studienhomöopathika bei den Studentieren

Homöopathikum	Häufigkeit	Prozent
Pyrogenium	483	72,9
Silicea	463	69,8
Arsenicum	108	16,3
Lachesis	89	13,4
Bryonia	77	11,6
Calendula	54	8,1
Mastitismischung	20	3,0

4.1.9 Krankheitsdauer, Behandlungsdauer und Anzahl der Fiebertage

Die Krankheitsdauer liegt zwischen 2 und 50 Tagen, wobei die Hälfte der Kühe in den ersten sieben Tagen post partum eine Erhöhung der rektalen Körpertemperatur ($\geq 39,5$ °C) von weniger als 3 Tagen zeigt. Die mittlere Erkrankungsdauer beträgt 8 Tage mit einer mittleren Behandlungsdauer von 7 Tagen (Tabelle 17). Abbildung 4 stellt die Anzahl der Fiebertage der Studentiere dar.

Tabelle 17: Krankheitsdauer, Behandlungsdauer und Anzahl der Fiebertage der Studentiere [d]

	n	25 %- Perzentil	Median	75 %- Perzentil	Min	Max
Krankheitsdauer	661	6	8	12	2	50
Behandlungsdauer	661	6	7	11	0	43
Anzahl der Fiebertage (erste 7 Tage p. p.)	661	1	3	4	0	7

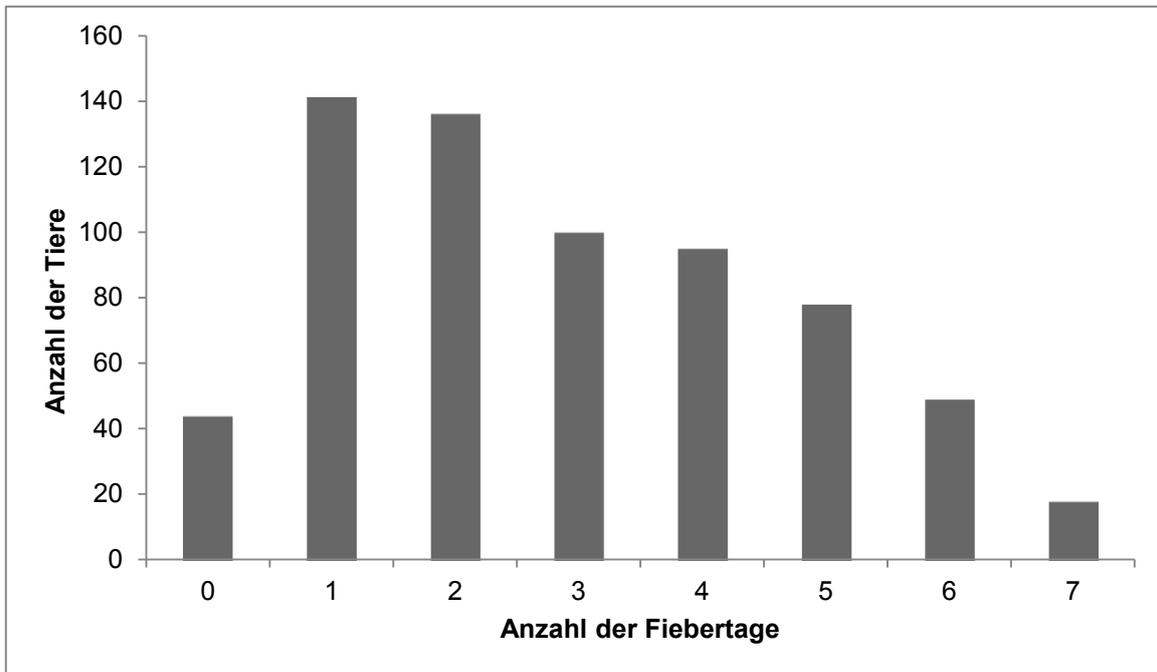


Abbildung 4: Anzahl der Fiebertage bei den Studientieren innerhalb der ersten 7 Tage post partum

4.1.10 Behandlungserfolg

Bei 95 % der Tiere tritt ein Behandlungserfolg ein (Tabelle 18). Die Tiere, bei denen kein Behandlungserfolg erzielt werden kann, werden euthanasiert oder geschlachtet oder verenden, bevor die Behandlung beendet wird.

Tabelle 18: Erzielte Behandlungserfolge bei den Studientieren

	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Prozent
Behandlungserfolg	630	95,0	95,0
Kein Behandlungserfolg	33	5,0	100,0
Gesamt	663	100,0	

4.1.11 Milchleistung

Die durchschnittliche Milchmenge innerhalb der letzten drei Tage vor Krankheitsbeginn liegt zwischen 0,1 kg und 32,7 kg, wobei die mittlere durchschnittliche Milchmenge 7,6 kg beträgt. Diese steigt während der ersten drei Krankheitstage auf 18,1 kg an und zeigt in den ersten drei Tagen nach Krankheitsende mit 26,7 kg einen weiterhin zunehmenden Verlauf.

Die 100-Tage-Milchleistung liegt zwischen 2370 kg und 5836 kg, wobei die Hälfte der Kühe eine 100-Tage-Milchleistung über 3722 kg aufweist. Die mittlere 100-Tage-Fettleistung beträgt 134,5 kg und die mittlere 100-Tage-Eiweißleistung 111,6 kg (Tabelle 19).

Tabelle 19: Durchschnittliche Milchmenge [kg/d] relativ zur Erkrankung und 100-Tage-Leistung der aktuellen Laktation [kg]

	n	25 %- Perzentil	Median	75 %- Perzentil	Min	Max
Ø Milchmenge 3 Tage vor Krankheitsbeginn	437	3,0	7,6	13,0	0,1	32,7
Ø Milchmenge 3 Tage nach Krankheitsbeginn	437	14,4	18,1	21,5	2	36
Ø Milchmenge 3 Tage nach Krankheitsende	437	23,1	26,7	30,8	4	46
100-Tage- Milchleistung	477	3329	3722	4305	2370	5836
100-Tage- Fettleistung	477	118,7	134,5	157,9	79,4	221,4
100-Tage- Eiweißleistung	477	99,0	111,6	128,1	80,6	165,2

4.1.12 Fruchtbarkeit in der aktuellen Laktation

In der aktuellen Laktation liegt die Rastzeit zwischen 35 und 153 Tagen mit einer mittleren Rastzeit von 79 Tagen. Die mittlere Zwischentragezeit der aktuellen Laktation beträgt 116 Tage. Mit einem Minimum von 1 Besamung und einem Maximum von 15 Besamungen weist der Besamungsaufwand für die tragenden Tiere einen weiten Streubereich auf. Dabei sind im Mittel 2 Besamungen nötig, damit ein Tier tragend wird (Tabelle 20).

Tabelle 20: Fruchtbarkeitsparameter der aktuellen Laktation

	n	25 %- Perzentil	Median	75 %- Perzentil	Min	Max
Rastzeit [d]	407	61	79	98	35	153
Zwischentragezeit [d]	407	87	116	171	36	391
Besamungsaufwand	407	1	2	4	1	15

4.1.13 Abgänge und Überleben bis zum 200. Tag

44,9 % der Abgänge entfallen auf geschlachtete Tiere. Bei 48,4 % der abgehenden Kühe handelt es sich um Verkaufstiere, womit der Verkauf zur Zucht den häufigsten Abgangsgrund darstellt. Zweithäufigste Abgangsursache sind Euterprobleme (Tabelle 21).

Für 109 Tiere, die in die Studie aufgenommen werden, liegen keine Informationen bezüglich des Überlebens in den ersten 200 Tagen vor, da sie innerhalb dieses Zeitraums zur Zucht verkauft werden. Das Überleben der restlichen 554 Studientiere ist in Tabelle 23 dargestellt, wobei der beobachtete Zeitraum sich zwischen dem 2. und 200. Laktationstag bewegt. Bei der Hälfte der abgehenden Studientiere liegt der Abgangstag vor dem 47. Tag der Laktation (Tabelle 22). Bei den Studientieren, die nicht zur Zucht verkauft werden, überleben 79,1 % bis zum 200. Laktationstag. Die übrigen Kühe werden geschlachtet, euthanasiert oder verenden (Tabelle 23).

Tabelle 21: Abgangsarten und -gründe bei den Studientieren

		Häufigkeit	Prozent	Kumulative Prozent
Abgangsart	Euthanasie o. Verendung o. unbekannt	15	6,7	6,7
	Schlachtung	101	44,9	51,6
	Verkauf zur Zucht	109	48,4	100,0
Abgangsgrund	Euter	51	22,7	22,7
	Stoffwechsel	19	8,4	31,1
	Gliedmaßen o. Unfall	30	13,3	44,4
	Sonstiges	16	7,1	51,5
	Verkauf zur Zucht	109	48,4	100,0

Tabelle 22: Laktationstag am Abgangstag

	n	25 %- Perzentil	Median	75 %- Perzentil	Min	Max
Laktationstag am Abgangstag	225	25	47	86	2	200

Tabelle 23: Überblick über das Überleben in den ersten 200 Tagen

	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Prozent
Überleben	438	79,1	79,1
Abgang	116	20,9	100,0
Gesamt	554	100,0	

4.2 Zuordnung zu Homöopathie- und Kontrollgruppe

Tabelle 24 zeigt die Zuordnung der Tiere zu Verum- und Placebogruppe sowie zur Kontrollgruppe. Auf die Kontrollgruppe entfallen 10,3 % der Kühe, wonach sich 89,7 % der Tiere in einer der Homöopathiegruppen befinden. Die Homöopathiegruppe umfasst alle Tiere, die Studienhomöopathika erhalten, und gliedert sich in Verum- und Placebogruppe. Dabei erfolgt die Unterteilung der Homöopathiegruppe zu fast gleichen Teilen, wobei die Verumgruppe 44,2 % der Tiere und die Placebogruppe 45,6 % der Tiere umfasst.

Tabelle 24: Zuteilung der Studientiere zu Verum-, Placebo- und Kontrollgruppe

	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Prozent
Verumgruppe	293	44,2	44,2
Placebogruppe	302	45,6	89,7
Kontrollgruppe	68	10,3	100,0
Gesamt	663	100,0	

4.3 Überprüfung der Randomisierung mit Gruppenvergleichen

4.3.1 Laktationszahl

Die drei Untersuchungsgruppen unterscheiden sich tendenziell in der Laktationsnummer der Tiere (Tabelle 25), wobei die Verteilung der Laktationszahlen in Verum- und Placebogruppe gleich ($p = 0,660$) ist. Zwischen den Homöopathiegruppen und der Kontrollgruppe gibt es einen tendenziellen, jedoch keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,055$). So sind 70,6 % der Tiere der Kontrollgruppe Erstkalbinnen, wohingegen sich in der Verumgruppe nur 49,7 % und in der Placebogruppe 51,7 % der Kühe in Laktation 1 befinden (Abbildung 5).

Tabelle 25: Verteilung der Studientiere auf die aktuelle Laktationszahl in Beziehung zur Untersuchungsgruppe

Laktationszahl	Verum	Placebo	Kontrolle	p-Wert	
	Anzahl (Prozent)	Anzahl (Prozent)	Anzahl (Prozent)	V-P	V-P-Ko
Laktation 1	145 (49,7 %)	156 (51,7 %)	48 (70,6 %)	0,660	0,055
Laktation 2	63 (21,6 %)	63 (20,9 %)	10 (14,7 %)		
Laktation 3	44 (15,1 %)	36 (11,9 %)	3 (4,4 %)		
Laktation ≥ 4	40 (13,7 %)	47 (15,6 %)	7 (10,3 %)		

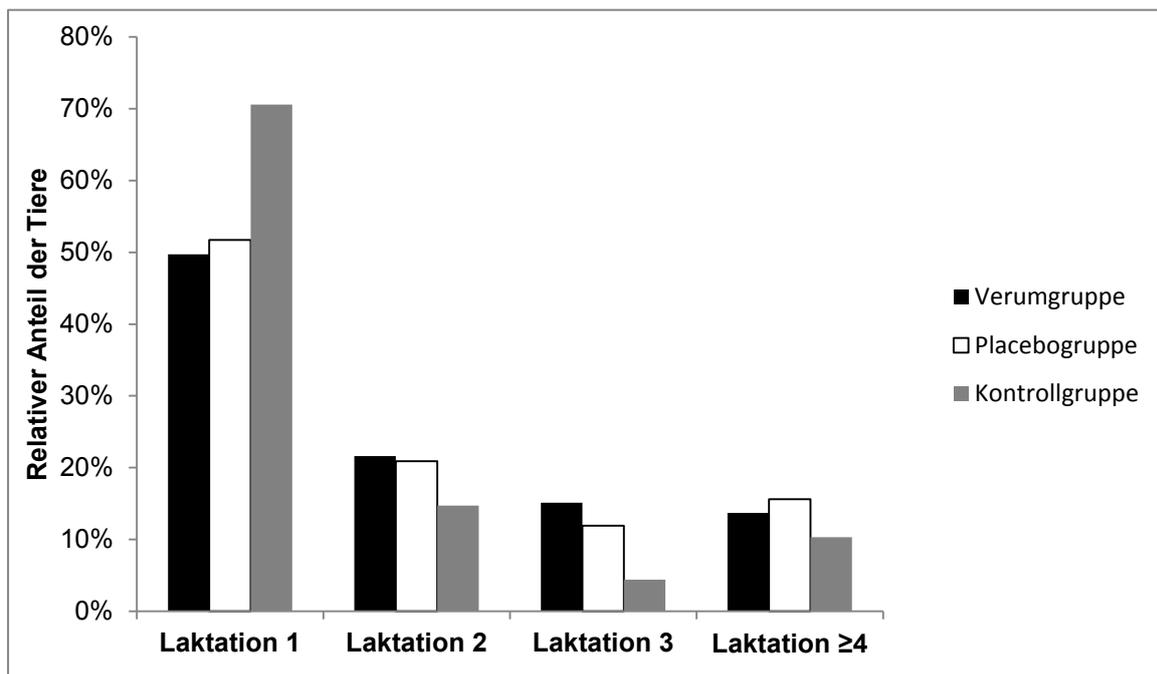


Abbildung 5: Verteilung der Studientiere auf die aktuelle Laktationszahl in Beziehung zur Untersuchungsgruppe

4.3.2 Genetik und Vorlaktationsleistung

Tabelle 26 zeigt eine Zusammenstellung der Parameter zu Genetik und Vorlaktationsleistung in Beziehung zur Untersuchungsgruppe, wobei die Parameter zur Vorlaktationsleistung alle Kühe ab der 2. Laktation betreffen.

Der mittlere Relativzuchtwert Milch liegt zwischen 100 und 106 und der mittlere Relativzuchtwert Gesamt zwischen 105 und 109 in den einzelnen Untersuchungsgruppen. Ein Vergleich der drei Gruppen ergibt keinen signifikanten Unterschied bezüglich 305-Tage-Milch- ($p = 0,510$), Eiweiß- ($p = 0,821$) und Fettleistung ($p = 0,818$) der Vorlaktation, wobei die mittlere 305-Tage-Milchleistung zwischen 10384 kg und 11079 kg liegt.

Tabelle 26: Parameter zur Genetik aller Studientiere und zur Vorlaktationsleistung der Mehrkalbskühe in Beziehung zur Untersuchungsgruppe

	Verumgruppe		Placebogruppe		Kontrollgruppe		p-Wert	
	n	Median (X_{25} - X_{75})	n	Median (X_{25} - X_{75})	n	Median (X_{25} - X_{75})	V-P	V-P- Ko
RZM	143	100 (92-108)	138	102 (94-111)	18	106 (95-114)	0,288	0,305
RZG	143	105 (97-113)	138	107 (99-114)	18	109 (99-121)	0,252	0,204
305-Tage- Milch- leistung der Vorlaktation [kg]	147	10384 (9465- 11492)	146	10416 (9555- 11578)	20	11079 (10037- 11974)	0,757	0,510
305-Tage- Eiweiß- leistung der Vorlaktation [kg]	147	334 (308-366)	146	338 (304-364)	20	342 (315-374)	0,663	0,821
305-Tage- Fettleistung der Vorlaktation [kg]	147	402 (367-451)	146	404 (367-456)	20	404 (348-445)	0,751	0,818
Vor- laktations- dauer [d]	146	344 (310-408)	146	343 (310-408)	20	349 (307-425)	0,754	0,920

4.3.3 Fruchtbarkeit

Vergleicht man die drei Gruppen bezüglich der Fruchtbarkeitsparameter zeigt sich, dass es keine signifikanten Unterschiede bezüglich Besamungsaufwand ($p = 0,655$), Rastzeit ($p = 0,836$), Zwischentragezeit ($p = 0,930$) und Zwischenkalbezeit ($p = 0,871$) der Vorlaktation gibt. Eine Ausnahme bildet hierbei das Erstkalbealter der Studiererstkalbinnen, da die Kontrollgruppe im Vergleich zu den beiden Homöopathiegruppen ein signifikant geringeres Erstkalbealter ($p < 0,001$) aufweist. So beträgt das mittlere Erstkalbealter der Erstkalbinnen in der Kontrollgruppe 707 Tage, während es in der Verumgruppe bei 737 Tagen und in der Placebogruppe bei 739 Tagen liegt (Tabelle 27).

Tabelle 27: Fruchtbarkeitsparameter der Studentiere in Beziehung zur Untersuchungsgruppe

	Verumgruppe		Placebogruppe		Kontrollgruppe		p-Wert	
	n	Median (X ₂₅ -X ₇₅)	n	Median (X ₂₅ -X ₇₅)	n	Median (X ₂₅ -X ₇₅)	V-P	V-P-Ko
Besamungs- aufwand der Vorlaktation/ bei Erstkalbinnen	292	2 (1-3)	301	2 (1-3)	68	2 (1-2)	0,426	0,655
Rastzeit der Vorlaktation [d]	147	75 (60-103)	145	79 (59-103)	20	79 (60-91)	0,991	0,836
Zwischen- tragezeit der Vorlaktation [d]	147	119 (75-181)	145	112 (84-178)	20	120 (78-191)	0,844	0,930
Zwischen- kalbezeit der Vorlaktation [d]	147	401 (360-468)	146	391 (363-456)	19	393 (362-467)	0,601	0,871
Erstkalbealter [d]	145	737 (714-766)	155	739 (714-767)	49	707 (682-735)	0,945	< 0,001

4.3.4 Kalbeverlauf

Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen bezüglich des Grades des Kalbeverlaufes ($p = 0,150$), Geschlechtes ($p = 0,967$) und Gewichtes ($p = 0,486$) des Kalbes sowie der Häufigkeit des Auftretens von Tot- ($p = 0,592$) und Zwillingsgeburten ($p = 0,836$). Im Vergleich zur Verum- und Placebogruppe weist die Kontrollgruppe mit 62,7 % einen leicht geringeren Anteil an Kalbungen auf, die keine Geburtshilfe benötigen. Außerdem treten mit 4,4 % der Kalbungen etwas seltener Zwillingsgeburten auf als in den beiden Homöopathiegruppen (Tabelle 28). Das mittlere Geburtsgewicht der Kälber liegt in allen drei Gruppen bei 43 kg.

Tabelle 28: Kalbeverlauf der Studientiere in Beziehung zur Untersuchungsgruppe

		Verum Anzahl (Prozent)	Placebo Anzahl (Prozent)	Kontrolle Anzahl (Prozent)	p-Wert V-P	V-P-Ko
Grad	leicht	208 (72,2 %)	219 (74,5 %)	42 (62,7 %)	0,536	0,150
	mittel o. schwer	80 (27,8 %)	75 (25,5 %)	25 (37,3 %)		
Geschlecht des Kalbes	männlich	123 (42,1 %)	132 (43,7 %)	29 (42,6 %)	0,916	0,967
	weiblich	151 (51,7 %)	151 (50,0 %)	36 (52,9 %)		
	Zwilling	18 (6,2 %)	19 (6,3 %)	3 (4,4 %)		
Lebend-/ Totgeburt	lebend	266 (91,1 %)	274 (90,7 %)	61 (89,7 %)	0,493	0,592
	Zwilling lebend	13 (4,5 %)	9 (3,0 %)	2 (2,9 %)		
	tot	8 (2,7 %)	9 (3,0 %)	4 (5,9 %)		
	Zwilling tot	5 (1,7 %)	10 (3,3 %)	1 (1,5 %)		
Einlings-/ Zwillingsgeburt	Einling	274 (93,8 %)	283 (93,7 %)	65 (95,6 %)	0,949	0,836
	Zwilling	18 (6,2 %)	19 (6,3 %)	3 (4,4 %)		

4.4 Überprüfung des Therapieeffektes

4.4.1 Erkrankungsart

Zu den relevanten Erkrankungen zählen Nachgeburtsverhaltung, Scheidenverletzungen und Fieber, die alleine oder als Kombinationen auftreten. Das Vorkommen der verschiedenen Erkrankungsbilder ist innerhalb der einzelnen Gruppen gleich. Unspezifisches Fieber ist in allen drei Gruppen die am häufigsten gestellte Diagnose (54,2%). Dabei tritt Fieber bei insgesamt 92,4 % der Studientiere in der Verumgruppe und bei 92,1 % der Tiere in der Placebogruppe auf. In der Kontrollgruppe sind 98,5 % der Kühe von Fieber betroffen. Eine Nachgeburtsverhaltung wird bei 28,2 % der Kühe der Verumgruppe und bei 29,1 % der Studientiere der Placebogruppe diagnostiziert. In der Kontrollgruppe ist der Anteil mit 17,6 % der Tiere etwas geringer, wobei der Unterschied jedoch nicht signifikant ist ($p = 0,151$). Nachgeburtsverhaltungen treten bei den untersuchten Studientieren häufig gemeinsam mit Fieber auf. Auch Scheidenverletzungen gehen oft mit Fieber einher. So treten bei 21 % der Kühe in der Verumgruppe und bei 21,5 % der Tiere in der Placebogruppe Scheidenverletzungen auf, wobei 14,8 % der Tiere der Verumgruppe und 14,2 % der Kühe

der Placebogruppe eine Kombination aus Scheidenverletzung und Fieber aufweisen. In der Kontrollgruppe haben Tiere mit Scheidenverletzungen einen Anteil von 19,1 %, wovon 16,2 % auf eine Kombination aus Scheidenverletzung und Fieber entfallen (Tabelle 29).

Tabelle 29: Relevante Hauptdiagnosen der Studientiere in Beziehung zur Untersuchungsgruppe

Erkrankungsart	Verum	Placebo	Kontrolle	p-Wert	
	Anzahl (Prozent)	Anzahl (Prozent)	Anzahl (Prozent)	V-P	V-P-Ko
Fieber	269 (92,4 %)	278 (92,1 %)	67 (98,5 %)	0,860	0,159
Nachgeburtsverhaltung	82 (28,2 %)	88 (29,1 %)	12 (17,6 %)	0,796	0,151
Scheidenverletzung	61 (21,0 %)	65 (21,5 %)	13 (19,1 %)	0,867	0,907

4.4.2 Begleiterkrankungen

Zu den am häufigsten auftretenden Begleiterkrankungen zählen Stoffwechselerkrankungen, Mastitiden sowie Erkrankungen des Bewegungs- und des Verdauungsapparates. In allen drei Gruppen liegt beim größten Teil der Studientiere keine Begleiterkrankung vor. So wird in der Verumgruppe bei 71,1 % und in der Placebogruppe bei 71,2 % der Kühe keine Begleiterkrankung festgestellt. In der Kontrollgruppe liegt der Anteil an Studientieren ohne Begleiterkrankung mit 77,9 % etwas höher als in den beiden Homöopathiegruppen, wobei dieser Unterschied nicht signifikant ist ($p = 0,500$) (Tabelle 30).

Tabelle 30: Häufigkeit der häufigsten Begleiterkrankungen der Studientiere in Beziehung zur Untersuchungsgruppe (Mehrfachnennungen möglich)

	Verum	Placebo	Kontrolle	p-Wert	
	Anzahl (Prozent)	Anzahl (Prozent)	Anzahl (Prozent)	V-P	V-P-Ko
Keine Begleiterkrankung	207 (71,1 %)	215 (71,2 %)	53 (77,9 %)	0,988	0,500
Stoffwechselerkrankung	34 (11,7 %)	39 (12,9 %)	7 (10,3 %)	0,649	0,801
Mastitis	17 (5,8 %)	22 (7,3 %)	4 (5,9 %)	0,479	0,757
Klauen- und Gliedmaßenkrankung	21 (7,2 %)	12 (4,0 %)	2 (2,9 %)	0,085	0,139
Erkrankung des Verdauungsapparates	16 (5,5 %)	16 (5,3 %)	3 (4,4 %)	0,914	0,937

4.4.3 Behandlungsart

Es gibt einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Homöopathiegruppen und der Kontrollgruppe bezüglich des Einsatzes von Studienhomöopathika sowie der Anzahl der Tiere, die ohne Behandlung genesen ($p < 0,001$). Alle Tiere der Verum- und der Placebogruppe erhalten Studienhomöopathika und 32,4 % der Kontrolltiere erhalten keine Therapie. In der Verumgruppe werden bei 31,4 % und in der Placebogruppe bei 35,5 % der Kühe ausschließlich Studienhomöopathika eingesetzt. Die Häufigkeit der Anwendung antibiotischer ($p = 0,061$) und nichtantibiotischer Allopathika ($p = 0,076$) ist zwischen den Gruppen gleich (Tabelle 31). In den beiden Homöopathiegruppen setzt sich die am häufigsten eingesetzte Therapie aus Studienhomöopathika, nichtantibiotischen und antibiotischen Allopathika zusammen. Die in der Kontrollgruppe am häufigsten verwendete Kombinationstherapie besteht aus antibiotischen und nichtantibiotischen Allopathika (32,4 %). Eine ausschließlich antibiotische Therapie wird bei 22,1 % der Tiere der Kontrollgruppe eingesetzt. In der Verumgruppe erhalten 5,5 % der Kühe eine Kombinationstherapie aus Studienhomöopathika und Antibiotika und in der Placebogruppe 2,3 % der Tiere.

Die verwendeten Studienhomöopathika werden in Verum- und Placebogruppe gleich häufig eingesetzt, wobei Pyrogenium (Verumgruppe: 81,9 %, Placebogruppe: 80,5 %) und Silicea (Verumgruppe: 78,2 %, Placebogruppe: 77,5 %) am häufigsten verabreicht werden (Tabelle 32).

Tabelle 31: Eingesetzte Behandlungsarten bei den Studientieren in Beziehung zur Untersuchungsgruppe

	Verum Anzahl (Prozent)	Placebo Anzahl (Prozent)	Kontrolle Anzahl (Prozent)	p-Wert V-P	V-P-Ko
Ohne Behandlung	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	22 (32,4 %)	-	< 0,001
Studien- homöopathika	290 (100 %)	301 (100 %)	0 (0 %)	-	< 0,001
Nicht-Studien- homöopathika	38 (13,1 %)	39 (13,0 %)	6 (8,8 %)	0,958	0,612
Antibiotika	135 (46,6 %)	157 (52,2 %)	42 (61,8 %)	0,173	0,061
nichtantibiotische Allopathika	174 (60,0 %)	180 (59,8 %)	31 (45,6 %)	0,961	0,076
Infusionstherapie	14 (4,8 %)	14 (4,7 %)	4 (5,9 %)	0,920	0,913

Tabelle 32: Häufigkeit der bei den Studientieren verwendeten Homöopathika in Beziehung zur Untersuchungsgruppe

Homöopathikum	Verum Anzahl (Prozent)	Placebo Anzahl (Prozent)	p-Wert V-P
Pyrogenium	240 (81,9 %)	243 (80,5 %)	0,652
Silicea	229 (78,2 %)	234 (77,5 %)	0,843
Arsenicum	49 (16,7 %)	59 (19,5 %)	0,373
Lachesis	40 (13,7 %)	49 (16,2 %)	0,379
Bryonia	42 (14,3 %)	35 (11,6 %)	0,319
Calendula	22 (7,5 %)	32 (10,6 %)	0,190
Mastitismischung	9 (3,1 %)	11 (3,6 %)	0,699

4.4.4 Krankheitsdauer, Behandlungsdauer und Anzahl der Fiebertage

Sowohl die Krankheitsdauer ($p = 0,108$) als auch die Anzahl der Fiebertage in den ersten sieben Tagen post partum ($p = 0,393$) sind zwischen den einzelnen Gruppen gleich. Abbildung 6 zeigt eine Gegenüberstellung der Anzahl der Fiebertage der Kontrolltiere und der Kühe in den beiden Homöopathiegruppen. Die mittlere Behandlungsdauer ist in der Verumgruppe mit 7 Tagen und in der Placebogruppe mit 8 Tagen signifikant ($p < 0,001$) länger als in der Kontrollgruppe, in der die Hälfte der Studientiere weniger als 3 Tage behandelt wird. Zwischen Verum- und Placebogruppe besteht dabei kein signifikanter Unterschied ($p = 0,951$) (Tabelle 33).

Die Kaplan-Meier-Kurve zur Krankheitsdauer stellt die Zeit bis zum Eintreten des gewünschten Behandlungserfolges dar. Der Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven der drei Untersuchungsgruppen zeigt, dass der Kurvenverlauf bis zu einer Krankheitsdauer von 7 Tagen weitgehend identisch ist. Von diesem Zeitpunkt an fällt die Kurve der Kontrollgruppe stärker ab als die Kurven der Verum- und der Placebogruppe, die weiterhin einen nahezu gleichen Verlauf zeigen. Bei einer Krankheitsdauer von 18 Tagen kreuzt die Kurve der Kontrollgruppe die Kurven der beiden Homöopathiegruppen (Abbildung 7).

Die Kaplan-Meier-Kurve zur Behandlungsdauer stellt die Zeit bis zum gewünschten Behandlungserfolg dar. Der Gesamtverlauf der Kurven der beiden Homöopathiegruppen ist nahezu identisch. Die Kurve der Kontrollgruppe fällt bereits vor Beginn des ersten Behandlungstages stark ab und zeigt im Vergleich zu den Kurven der Verum- und der Placebogruppe einen deutlich links verschobenen Verlauf (Abbildung 8).

Tabelle 33: Krankheitsdauer, Behandlungsdauer und Anzahl der Fiebertage [d] in Beziehung zur Untersuchungsgruppe

	Verumgruppe		Placebogruppe		Kontrollgruppe		p-Wert	
	n	Median (X_{25} - X_{75})	n	Median (X_{25} - X_{75})	n	Median (X_{25} - X_{75})	V-P	V-P-Ko
Krankheitsdauer	291	8 (6-12)	302	9 (6-12)	68	7 (6-10)	0,959	0,108
Behandlungsdauer	291	7 (6-11)	302	8 (6-11)	68	3 (0-6)	0,951	< 0,001
Anzahl der Fiebertage (erste 7 Tage p. p.)	291	2 (1-4)	302	3 (1-4)	68	3 (2-4)	0,349	0,393

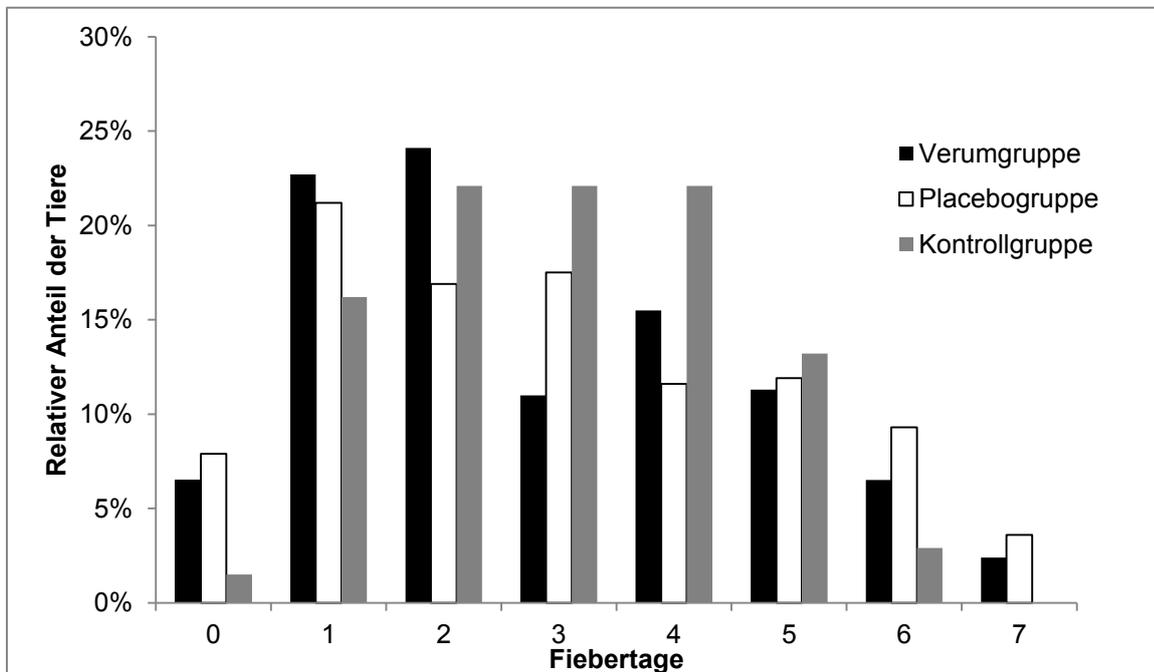


Abbildung 6: Anzahl der Fiebertage der Studientiere innerhalb der ersten 7 Tage post partum in Beziehung zur Untersuchungsgruppe

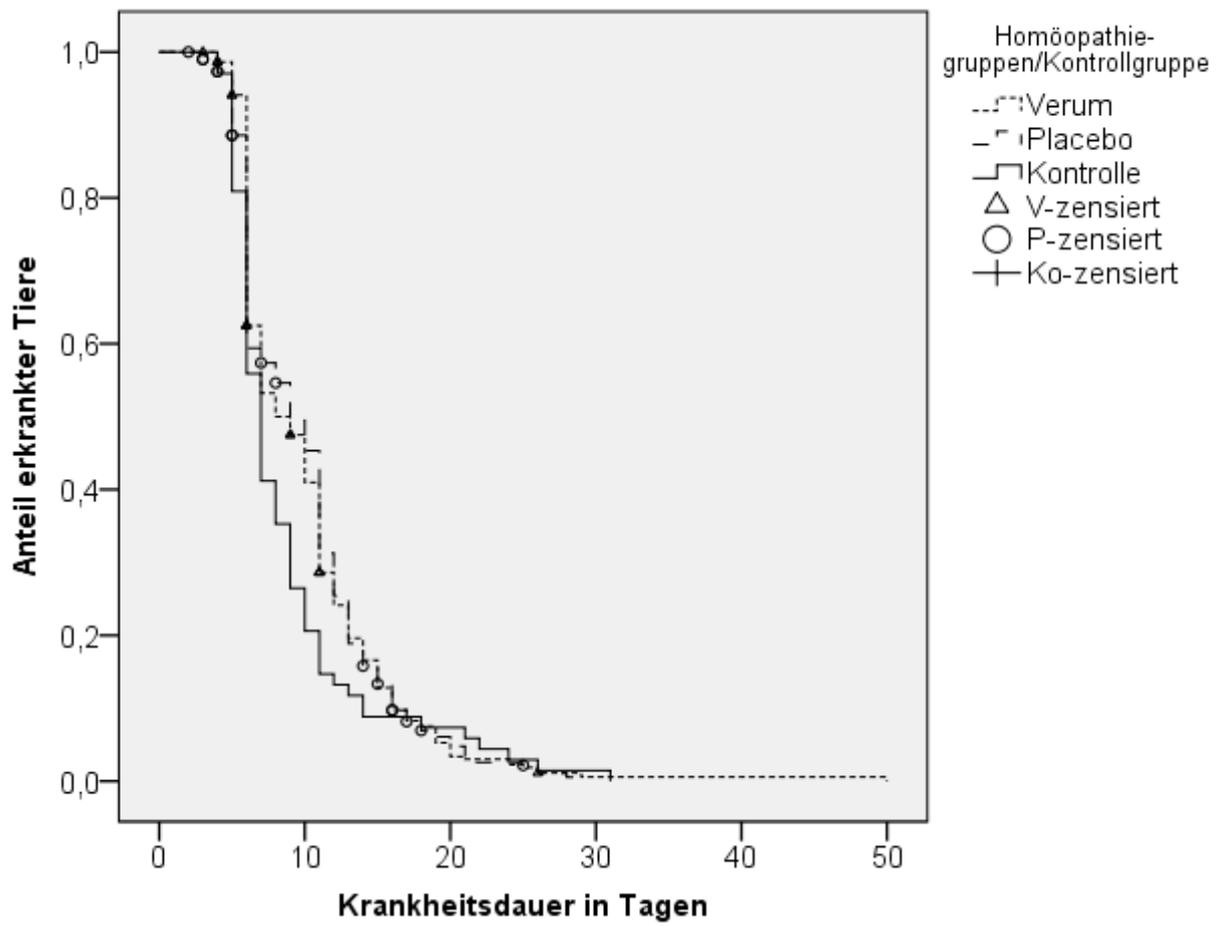


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse zur Krankheitsdauer

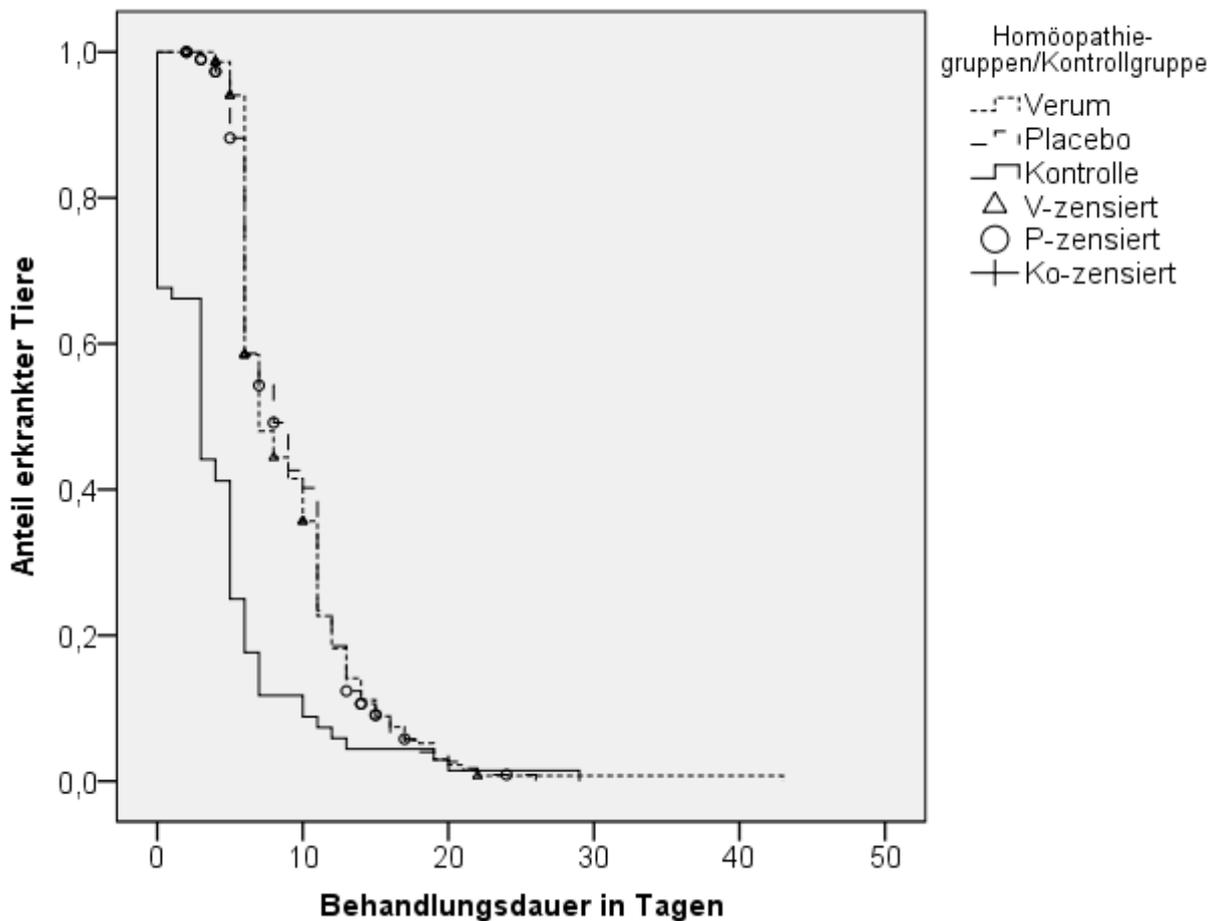


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse zur Behandlungsdauer

4.4.5 Behandlungserfolg

In allen drei Gruppen ist ein ähnlicher Behandlungserfolg zu beobachten ($p = 0,132$). Dieser liegt in der Verumgruppe bei 94,2 % und in der Placebogruppe bei 94,7 %. In der Kontrollgruppe kann bei allen Tieren ein Behandlungserfolg erzielt werden (Tabelle 34).

Tabelle 34: Erzielte Behandlungserfolge bei den Studientieren in Beziehung zur Untersuchungsgruppe

	Verum Anzahl (Prozent)	Placebo Anzahl (Prozent)	Kontrolle Anzahl (Prozent)	p-Wert V-P	V-P-Ko
Behandlungserfolg	276 (94,2 %)	286 (94,7 %)	68 (100,0 %)	0,788	0,132
Kein Behandlungserfolg	17 (5,8 %)	16 (5,3 %)	0 (0,0 %)		

4.4.6 Milchleistung

Tabelle 35 gibt einen Überblick über die durchschnittliche Milchmenge der letzten drei Tage vor Krankheitsbeginn, der ersten drei Krankheitstage und der ersten drei Tage nach Krankheitsende. Die mittlere durchschnittliche Milchmenge der letzten drei Tage vor Krankheitsdiagnose liegt zwischen 7,3 und 8,0 kg/d in den einzelnen Gruppen ($p = 0,633$). In den ersten drei Erkrankungstagen steigt diese auf 17,4 bis 18,7 kg/d an und setzt diese Zunahme mit 25,9 bis 26,9 kg/d in den ersten drei Tagen nach Krankheitsende weiter fort. Dabei sind die Unterschiede zwischen den Gruppen nicht signifikant.

Auch 100-Tage-Milchleistung ($p = 0,251$), -Fettleistung ($p = 0,698$) und -Eiweißleistung ($p = 0,244$) sind zwischen den Gruppen gleich. Dabei liegt die mittlere 100-Tage-Milchleistung zwischen 3525 und 3791 kg in den drei Untersuchungsgruppen. Die mittlere 100-Tage-Fettleistung beträgt in den beiden Homöopathiegruppen 134 kg und in der Kontrollgruppe 136 kg. In der Kontrollgruppe ist die mittlere 100-Tage-Eiweißleistung mit 105 kg etwas geringer als in der Verumgruppe mit 114 kg und in der Placebogruppe mit 112 kg.

Tabelle 35: Durchschnittliche Milchmenge [kg/d] relativ zur Erkrankung und 100-Tage-Leistung der aktuellen Laktation [kg] in Beziehung zur Untersuchungsgruppe

	Verumgruppe		Placebogruppe		Kontrollgruppe		p-Wert	
	n	Median (X_{25} - X_{75})	n	Median (X_{25} - X_{75})	n	Median (X_{25} - X_{75})	V-P	V-P-Ko
Ø Milchmenge 3 Tage vor Krankheits- beginn	18 6	7,8 (2,1-12,9)	203	7,3 (3,5-13,3)	48	8,0 (3,1-12,4)	0,509	0,633
Ø Milchmenge 3 Tage nach Krankheits- beginn	18 6	18,7 (14,5-21,7)	203	17,7 (14,5-21,5)	48	17,4 (13,0-21,1)	0,892	0,899
Ø Milchmenge 3 Tage nach Krankheits- ende	18 6	26,9 (23,5-31,5)	203	26,6 (23,1-30,7)	48	25,9 (21,6-28,2)	0,928	0,074
100-Tage- Milchleistung	21 1	3791 (3331-4312)	220	3721 (3360-4316)	46	3525 (3249-4126)	0,993	0,251
100-Tage- Fettleistung	21 1	134 (115-161)	220	134 (119-157)	46	136 (124-156)	0,842	0,698
100-Tage- Eiweißleistung	21 1	114 (99-128)	220	112 (99-129)	46	105 (96-123)	0,914	0,244

4.4.7 Fruchtbarkeit

Die mittlere Rastzeit liegt zwischen 77 und 88 Tagen und die mittlere Zwischentragezeit zwischen 110 und 141 Tagen in den einzelnen Gruppen. In den beiden Homöopathiegruppen werden im Mittel 2 Besamungen benötigt, damit ein Tier tragend wird, in der Kontrollgruppe ist im Mittel eine Besamung mehr notwendig (Tabelle 36).

Tabelle 36: Fruchtbarkeitsparameter der aktuellen Laktation der Studientiere in Beziehung zur Untersuchungsgruppe

	Verumgruppe		Placebogruppe		Kontrollgruppe		p-Wert	
	n	Median (X_{25} - X_{75})	n	Median (X_{25} - X_{75})	n	Median (X_{25} - X_{75})	V-P	V-P-Ko
Rastzeit [d]	214	77 (60-97)	222	81 (60-101)	42	88 (64-104)	0,225	0,197
Zwischen- tragezeit [d]	180	110 (81-157)	191	118 (91-181)	36	141 (92-172)	0,062	0,074
Besamungs- aufwand	180	2 (1-3)	191	2 (1-4)	36	3 (1-4)	0,220	0,299

4.4.8 Abgänge und Überleben bis zum 200. Tag

Es ist kein signifikanter Unterschied bezüglich Abgangsart ($p = 0,405$) und Abgangsgrund ($p = 0,502$) zwischen den drei Gruppen feststellbar (Tabelle 37). Bei der Betrachtung der Abgangsart fällt ein numerischer Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und den beiden Homöopathiegruppen auf. So ist der Anteil zur Zucht verkaufter Tiere in der Kontrollgruppe mit 65,4 % höher als in der Verumgruppe (45,3 %) und der Placebogruppe (47,1 %). Der Anteil zur Schlachtung abgehender Tiere hingegen ist in der Kontrollgruppe mit 26,9 % geringer als in der Verumgruppe (48,4 %) und der Placebogruppe (46,2 %). Der mittlere Abgangstag fällt bei den Homöopathiegruppen auf den 48. Laktationstag und in der Kontrollgruppe auf den 45. Tag der Laktation (Tabelle 38).

Das Überleben der 554 Studientiere, die nicht zur Zucht verkauft werden, wird in Tabelle 39 mit Gruppenvergleichen dargestellt. Hier zeigt sich, dass der Anteil überlebender Tiere in den drei Untersuchungsgruppen gleich ist ($p = 0,805$).

Tabelle 37: Abgänge bei den Studientieren in Beziehung zur Untersuchungsgruppe

		Verum Anzahl (Prozent)	Placebo Anzahl (Prozent)	Kontrolle Anzahl (Prozent)	p-Wert V-P	V-P- Ko
Abgangs- art	Euthanasie o. Verendung o. unbekannt	6 (6,3 %)	7 (6,7 %)	2 (7,7 %)	0,949	0,405
	Schlachtung	46 (48,4 %)	48 (46,2 %)	7 (26,9 %)		
	Verkauf zur Zucht	43 (45,3 %)	49 (47,1 %)	17 (65,4 %)		
Abgangs- grund	Euter	26 (27,4 %)	22 (21,2 %)	3 (11,5 %)	0,637	0,502
	Stoffwechsel	6 (6,3 %)	12 (11,5 %)	1 (3,8 %)		
	Gliedmaßen o. Unfall	12 (12,6 %)	14 (13,5 %)	4 (15,4 %)		
	Sonstiges	8 (8,4 %)	7 (6,7 %)	1 (3,8 %)		
	Verkauf zur Zucht	43 (45,3 %)	49 (47,1 %)	17 (65,4 %)		

Tabelle 38: Laktationstag am Abgangstag in Beziehung zur Untersuchungsgruppe

	Verumgruppe		Placebogruppe		Kontrollgruppe		p-Wert V-P	V-P- Ko
	n	Median (X_{25} - X_{75})	n	Median (X_{25} - X_{75})	n	Median (X_{25} - X_{75})		
Laktations- tag am Abgangstag	95	48 (22-86)	104	48 (25-87)	26	45 (27-64)	0,692	0,877

Tabelle 39: Überleben der Studientiere (ohne zur Zucht verkaufte) in den ersten 200 Tagen der Laktation in Beziehung zur Untersuchungsgruppe

	Verum Anzahl (Prozent)	Placebo Anzahl (Prozent)	Kontrolle Anzahl (Prozent)	p-Wert V-P	V-P-Ko
Überleben	198 (79,2 %)	198 (78,3 %)	42 (82,4 %)	0,797	0,805
Abgang	52 (20,8 %)	55 (21,7 %)	9 (17,6 %)		

4.5 Cox-Regression

4.5.1 Krankheitsdauer

Die Zugehörigkeit zu einer der beiden Homöopathiegruppen senkt den Behandlungserfolg im Laufe der Krankheitsdauer um den Faktor 0,7 im Vergleich zur Kontrollgruppe. Verum- und Placebogruppe benötigen mehr Zeit bis zur Genesung (Abbildung 9). Neben der Gruppenzugehörigkeit haben auch der Einsatz antibiotischer und nichtantibiotischer Allopathika, die Verwendung von Nicht-Studienhomöopathika und die Laktationszahl einen signifikanten Einfluss auf den Behandlungserfolg.

Kühe mit Antibiotikatherapie haben eine 0,7 fache Heilungsrate verglichen mit Tieren, die nicht antibiotisch behandelt werden. Das Eintreten des Behandlungserfolges ist bei Kühen, die sich in Laktation 2 oder höher befinden im Vergleich zu Tieren der 1. Laktation pro Krankheitstag um 60 % wahrscheinlicher (Tabelle 40).

Tabelle 40: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse zur Krankheitsdauer in Abhängigkeit verschiedener Einflussvariablen

	Hazard Ratio	95 %- Konfidenzintervall für das Hazard Ratio	Sig.
<u>Behandlung</u>			
Kontrollgruppe	<u>Referenz</u>	-	0,016
Verumgruppe	0,674	0,513-0,885	0,005
Placebogruppe	0,701	0,535-0,919	0,010
Antibiotikatherapie	0,718	0,587-0,877	0,001
Therapie mit nichtantibiotischen Allopathika	0,590	0,478-0,728	< 0,001
Therapie mit Nicht- Studienhomöopathika	0,217	0,159-0,295	< 0,001
<u>Laktation</u>			
1	<u>Referenz</u>	-	< 0,001
2	1,598	1,298-1,967	< 0,001
3 oder höher	1,558	1,273-1,906	< 0,001

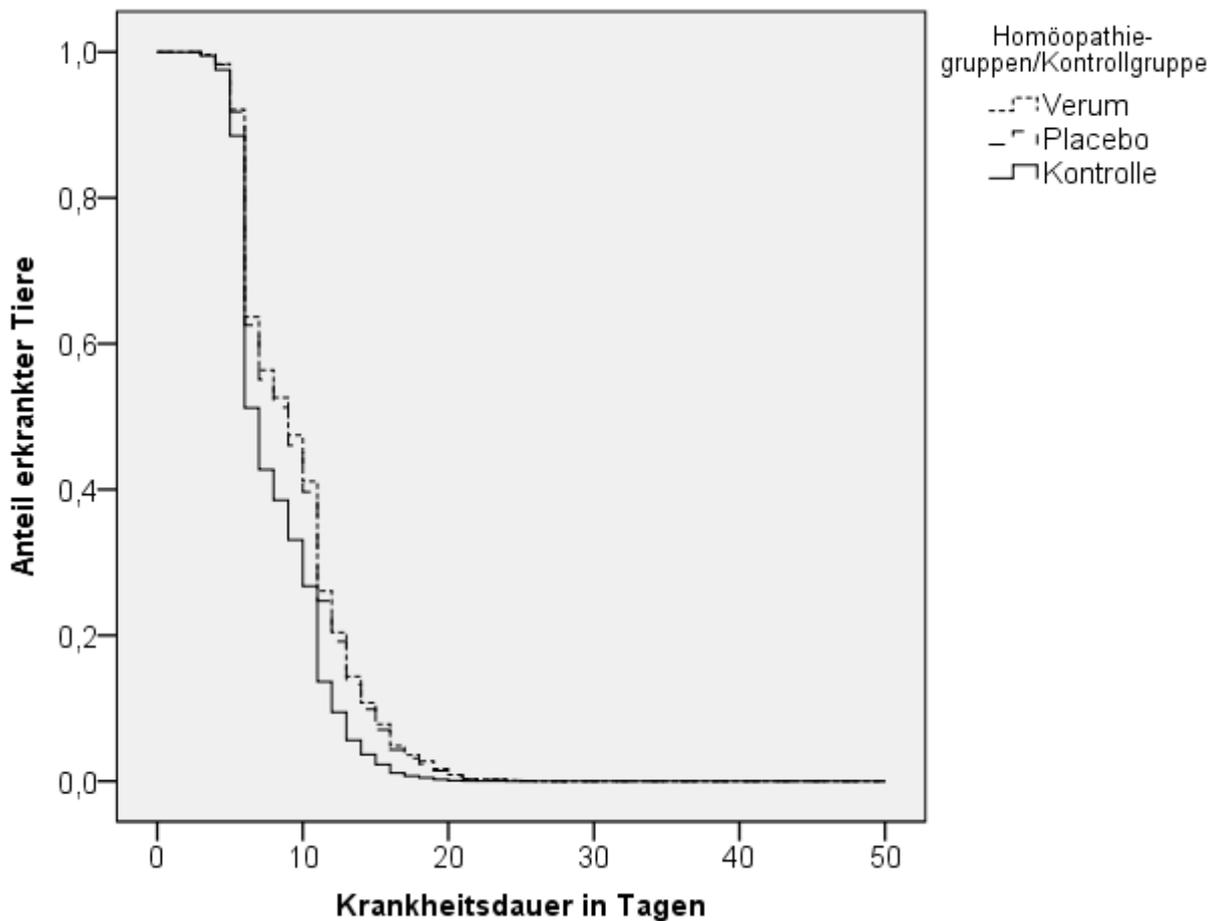


Abbildung 9: Grafik zur Cox-Regressionsanalyse zur Krankheitsdauer

4.5.2 Behandlungsdauer

Im Vergleich zur Kontrollgruppe senkt die Zugehörigkeit zu einer der beiden Homöopathiegruppen den Behandlungserfolg im Laufe der Behandlungsdauer um den Faktor 0,2. Tiere, die der Verum- oder Placebogruppe angehören, müssen bis zur Genesung länger behandelt werden als Kühe der Kontrollgruppe (Abbildung 10). Neben der Gruppenzugehörigkeit haben auch der Einsatz antibiotischer und nichtantibiotischer Allopathika, die Verwendung von Nicht-Studienhomöopathika und die Laktationszahl einen signifikanten Einfluss auf den Behandlungserfolg.

Kühe, die eine Antibiotikatherapie erhalten, haben im Vergleich zu Tieren ohne Antibiotikatherapie eine 0,6 fache Heilungsrate. Auch bei Tieren, denen nichtantibiotische Allopathika verabreicht werden, ist die Heilungsrate geringer als bei Tieren, die diese nicht erhalten. Kühe, die mit Nicht-Studienhomöopathika behandelt werden, haben, verglichen mit Tieren, die diese nicht erhalten, eine 0,1 fache Wahrscheinlichkeit eines

Behandlungserfolges. Tiere der 2. Laktation haben eine 1,4 fache Heilungsrate im Vergleich zu Tieren der 1. Laktation (Tabelle 41).

Tabelle 41: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse zur Behandlungsdauer in Abhängigkeit verschiedener Einflussvariablen

	Hazard Ratio	95 %- Konfidenzintervall für das Hazard Ratio	Sig.
<u>Behandlung</u>			
Kontrollgruppe	<u>Referenz</u>	-	< 0,001
Verumgruppe	0,151	0,112-0,204	< 0,001
Placebogruppe	0,173	0,129-0,231	< 0,001
Antibiotikatherapie	0,570	0,461-0,706	< 0,001
Therapie mit nichtantibiotischen Allopathika	0,464	0,373-0,578	< 0,001
Therapie mit Nicht- Studienhomöopathika	0,143	0,102-0,199	< 0,001
<u>Laktation</u>			
1	<u>Referenz</u>	-	0,010
2	1,360	1,109-1,668	0,003
3 oder höher	1,177	0,966-1,434	0,107

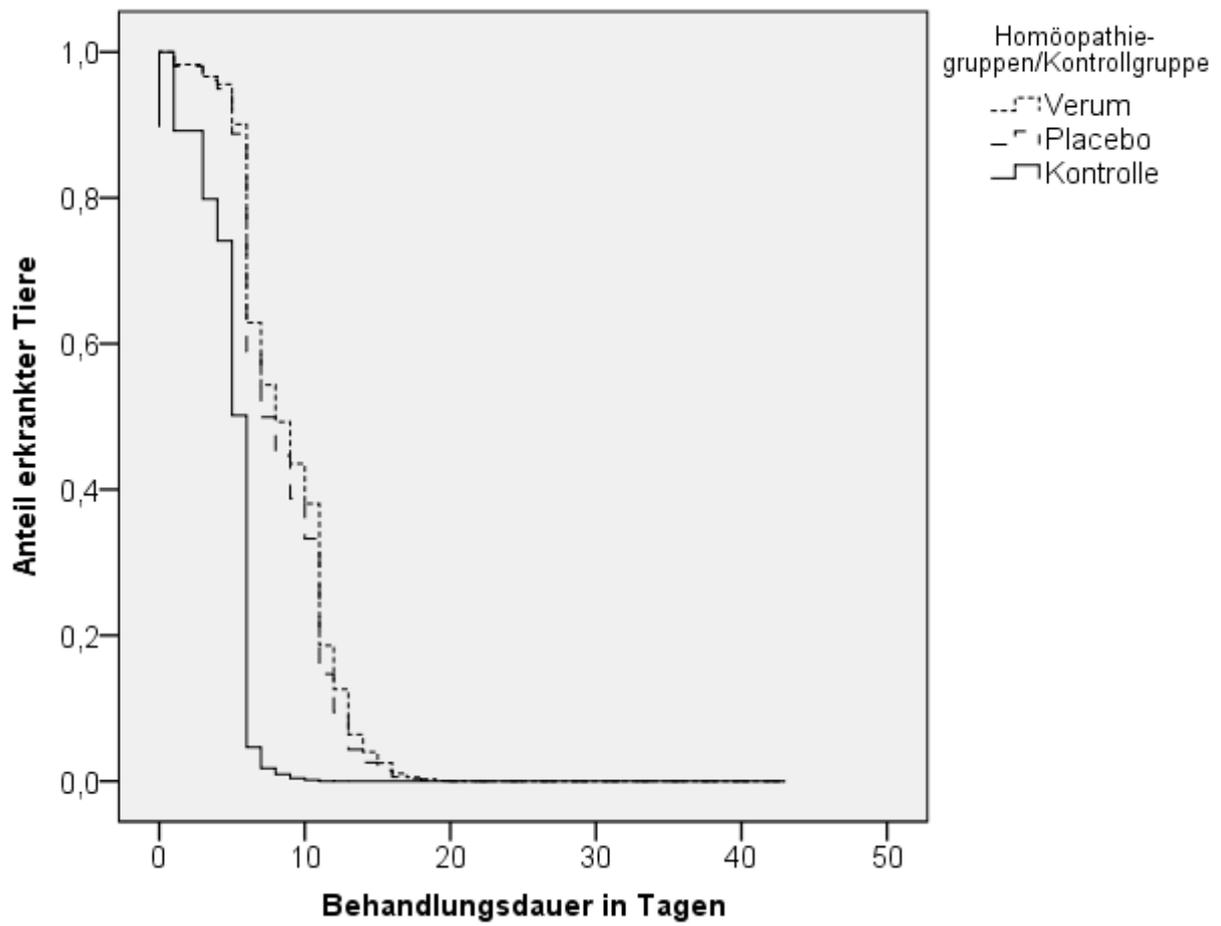


Abbildung 10: Grafik zur Cox-Regressionsanalyse zur Behandlungsdauer

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Methoden

5.1.1 Untersuchungsbetrieb und Tiere

Die Durchführung der klinischen Studie erfolgt auf einem konventionellen Betrieb, der bereits seit 2007 homöopathische Arzneimittel, unter anderem zur Behandlung von Puerperalstörungen, einsetzt. Tiere, die in die Studie aufgenommen werden, haben somit gleiche Voraussetzungen in Bezug auf das Herdenmanagement und die daraus resultierenden Einflüsse. Das auf dem Untersuchungsbetrieb etablierte homöopathische Behandlungsschema wird in der Studie fortgesetzt.

Die Geburtsüberwachung der zur Kalbung anstehenden Tiere erfolgt durch den jeweiligen Betriebsmitarbeiter nach spezifischen Protokollen. Mitarbeiterspezifische Unterschiede, beispielsweise bei der Geburtshilfe, können nicht ausgeschlossen werden. Jedoch handelt es sich um einen festen Mitarbeiterstamm, der nach Schichtplan arbeitet. Demnach sollten sich Unterschiede gleichmäßig über die Gruppen verteilen.

Der Untersuchungsbetrieb gehört zu den 20 besten Betrieben, sowohl im Hinblick auf die 305-Tage-Leistung als auch hinsichtlich der Jahresleistung, verglichen mit anderen Betrieben des zuständigen Landeskontrollverbandes (Anonym, 2014b). Da der Untersuchungsbetrieb im Betriebsvergleich als sehr gut zu bewerten ist, ist es denkbar, dass bessere Studienergebnisse erzielt worden sind als dies möglicherweise auf einem anderen Betrieb der Fall gewesen wäre. So ist es vorstellbar, dass ein Betrieb mit gutem Vorbereiter- und Frischkalbinnenmanagement zum einen eine deutlich geringere Krankheitsinzidenz aufweist und zum anderen bessere Behandlungserfolge erzielt als dies bei einem Betrieb mit vergleichsweise schlechterem Management der Fall wäre. Um den Einfluss verschiedener Betriebe und ihres Managements zu berücksichtigen, wäre es sinnvoll, mehrere Betriebe in die Studie miteinzubeziehen.

In der vorliegenden Studie wurden strenge Ausschlusskriterien festgesetzt. Dies könnte einen möglichen Einfluss auf das Studienergebnis haben. So wurden Tiere mit einem schlechten Allgemeinbefinden nicht in die Studie aufgenommen, was zu einem höheren Behandlungserfolg bei den Studientieren geführt haben könnte.

5.1.2 Untersuchungskonzept

5.1.2.1 Studiendesign

Die Studie wird randomisiert, kontrolliert und dreifach verblindet durchgeführt. Randomisierte, kontrollierte klinische Studien gelten als Goldstandard im Hinblick auf die Wirksamkeitsprüfung von Arzneimitteln (Anonym, 2009). Dabei hat das gewählte

Studiendesign maßgeblichen Einfluss auf die Aussagekraft der Studienergebnisse (Röhrig et al., 2009). Die Randomisierung ist erforderlich, um eine mögliche Verzerrung auszuschließen, die zu systematischen Fehlern führen kann (Altman, 1991). Erst bei korrekter Randomisierung ist es möglich, zu beurteilen, ob ein Kausalitätszusammenhang zwischen Behandlung und Ergebnis besteht (Sibbald und Roland, 1998). Auch die Verblindung dient dem Ausschluss möglicher Verzerrungen. Daher sollte der höchstmögliche Verblindungsgrad eingesetzt werden (Röhrig et al., 2009).

In der vorliegenden Studie ist eine Randomisierung aufgrund der Zuteilung der Studientiere nach gerader bzw. ungerader Ohrmarkennummer auf die einzelnen Studiengruppen gegeben. Da die Verblindung für den Untersuchungsbetrieb, die versuchsdurchführenden Tierärzte und die Personen, die die statistische Datenauswertung durchführen besteht, wird demnach der höchste Grad an Verblindung erreicht.

Es werden drei Studiengruppen gebildet, wobei die Kontrollgruppe erst im zweiten Studienteil eingeführt wird. Dadurch ergeben sich unterschiedliche Gruppengrößen für die einzelnen Studiengruppen. Verum- und Placebogruppe weisen mit 293 bzw. 302 Tieren annähernd identische Tierzahlen auf. Somit besteht für die beiden Therapiegruppen eine gute Vergleichbarkeit. Die Kontrollgruppe umfasst mit 68 Kühen deutlich weniger Studientiere. Idealerweise hätte bereits zu Beginn der Studie eine Kontrollgruppe mitgeführt werden sollen, was jedoch aus betriebsinternen Gründen nicht realisierbar war. Es gibt nur wenige Studien zur Wirksamkeitsprüfung homöopathischer Arzneimittel in der Veterinärmedizin, bei denen eine unbehandelte Kontrollgruppe existiert. Mathie und Clausen (2015b) führen in ihrer Übersichtsarbeit zur Homöopathie in der Tiermedizin zwei Studien mit unbehandelter Kontrollgruppe auf. Beide Studien untersuchen die Wirkung nicht-individualisierter Homöopathie bei der Prophylaxe von Fruchtbarkeitsstörungen. Laut Mathie und Clausen (2015b) weisen beide Studien ein hohes Verzerrungsrisiko auf. Somit existieren keine Studien, die als Vergleich herangezogen werden könnten.

Eine klinische Besserung kann durch verschiedene Komponenten bedingt sein. Dabei spielen natürliche Heilungsverläufe, die Regression zur Mitte sowie spezifische und unspezifische Therapieeffekte eine Rolle (Bienenfeld et al., 1996). Unspezifische Therapieeffekte werden dabei häufig als Placeboeffekt bezeichnet, wobei auch der natürliche Heilungsverlauf bei einer Placebobehandlung von Bedeutung ist (Hektoen, 2005).

Durch das Mitführen einer Verum- und einer Placebogruppe können spezifische Therapieeffekte von unspezifischen Behandlungseffekten abgegrenzt werden. Erfolgt keine Behandlung, spielen ausschließlich natürliche Heilungsverläufe eine Rolle (Hektoen, 2005). Somit kann mithilfe einer unbehandelten Kontrollgruppe eine Abgrenzung zwischen unspezifischen Therapieeffekten und natürlichem Heilungsverlauf erfolgen.

Demnach ermöglicht das gewählte Studiendesign eine Wirksamkeitsprüfung der homöopathischen Behandlung und erlaubt es, der Frage nachzugehen, ob homöopathischer Behandlungseffekt und Placeboeffekt identisch sind. Da in allen drei Gruppen bei Bedarf allopathische Arzneimittel angewendet werden dürfen, ist eine Bewertung des natürlichen Heilungsverlaufs anhand der Kontrollgruppe nicht möglich.

5.1.2.2 Studienrelevante Erkrankungen

In die Studie werden Tiere mit akuten geburtsbedingten Erkrankungen aufgenommen. Hierzu zählen Tiere mit Nachgeburtsverhaltung, Scheidenverletzungen oder unspezifischem Fieber. Eine differenzierte Metritisdiagnostik erfolgt nicht. Demnach wird bei Tieren, die innerhalb der ersten fünf Tage post partum Fieber zeigen, ohne dass eine Nachgeburtsverhaltung oder Scheidenverletzung vorliegt, unspezifisches Fieber diagnostiziert. Für eine exakte Diagnosestellung wäre eine histologische Untersuchung von Endometriumbiopsien (Bonnett et al., 1993) oder eine Untersuchung von Uterusabstrichen (Noakes et al., 1989) erforderlich. Jedoch sind beide Methoden mit einem erheblichen Zeit- und Arbeitsaufwand verbunden, um zu einer exakten Diagnose zu gelangen (Sheldon, 2004). Da die genaue Diagnose in der vorliegenden Studie keinen Einfluss auf das Behandlungsschema hat, wird auf eine differenziertere Diagnosestellung und den damit verbundenen Mehraufwand verzichtet.

5.1.2.3 Untersuchungsgrößen und Erhebung der Messwerte

5.1.2.3.1 Messung der rektalen Körpertemperatur

Die Messung der rektalen Körpertemperatur erfolgt bei allen Tieren in den ersten fünf Tagen post partum. Bei Tieren, bei denen eine akute geburtsbedingte Puerperalstörung diagnostiziert wird, wird der Zeitraum der Temperaturkontrolle bis zum Ende der Erkrankung ausgedehnt. Die routinemäßige Kontrolle der Körpertemperatur der Frischkalbinnen dient der frühen Erkennung postpartaler Störungen, da die Mehrzahl der puerperalen Infektionserkrankungen mit Fieber einhergeht (Smith und Risco, 2005).

Unter Fieber versteht man einen Anstieg der Körpertemperatur als Antwort auf eine Infektion, Entzündung oder ein Trauma (Leon, 2002). Dabei liefert Fieber zwar einen Hinweis auf eine postpartale Entzündung, eine erhöhte Körpertemperatur alleine reicht jedoch nicht aus, um eine bakterielle Uterusinfektion zu diagnostizieren (Sheldon et al., 2004). Während des Studienzeitraums wird die rektale Körpertemperatur, analog zum bisherigen Frischkalbinnenmanagement des Untersuchungsbetriebes, routinemäßig in den ersten fünf Tagen post partum gemessen. Smith und Risco (2005) schlagen den Zeitraum von 14 Tagen

post partum vor, da die meisten puerperalen Erkrankungen in diesem Zeitfenster auftreten. Je länger der Kontrollzeitraum gewählt wird, umso höher ist die Wahrscheinlichkeit, eine eventuelle Erkrankung frühzeitig zu erkennen. Dies ist jedoch mit einem erhöhten Zeit- und Arbeitsaufwand verbunden. Da der Untersuchungsbetrieb standardmäßig einen Kontrollzeitraum von fünf Tagen post partum festlegt, wird er in dieser Studie übernommen. Bei Tieren, bei denen innerhalb dieser fünf Tage post partum eine akute geburtsbedingte Puerperalstörung diagnostiziert wird, wird die Anzahl der Fiebertage innerhalb der ersten sieben Tage post partum erhoben, da das höchste Fiebrisiko zwischen Tag drei und sieben post partum liegt (Palenik et al., 2009).

In der vorliegenden Studie gilt eine rektale Körpertemperatur $> 39,5\text{ °C}$ als Fieber. Neben dem Vorliegen einer Nachgeburtsverhaltung oder Scheidenverletzung spielt Fieber eine entscheidende Rolle als Kriterium zur Studienaufnahme des jeweiligen Tieres. Die genaue Festlegung, welche Körpertemperatur in der Puerperalphase physiologisch ist und ab welcher Temperatur es sich um Fieber handelt, gestaltet sich schwierig, da in der Literatur je nach Studie unterschiedliche Grenzwerte angenommen werden. So sprechen Armengol und Fraile (2015) in ihrer Metritisstudie bei einer Körperinnentemperatur über $39,5\text{ °C}$ von Fieber. Auch Sheldon et al. (2006; 2009) verwenden einen Grenzwert von $39,5\text{ °C}$ zur Metritisdagnostik und Einteilung einer Metritis in verschiedene Schweregrade.

Wenz et al. (2011) untersuchten in einer Studie Einflussfaktoren auf die rektale Körpertemperatur von Milchkühen innerhalb der ersten zehn Tage post partum. Hierbei zeigte sich, dass gesunde Erstkalbinnen eine Durchschnittstemperatur von $38,8 \pm 0,02\text{ °C}$ mit einem oberen Grenzwert von $39,6\text{ °C}$ hatten. Gesunde Kühe wiesen eine Durchschnittstemperatur von $38,7 \pm 0,01\text{ °C}$ mit einer Obergrenze von $39,5\text{ °C}$ auf. Dabei konnten die Anzahl der Geburten, der Kalbemonat und Infektionserkrankungen, insbesondere Metritiden, als Einflussfaktoren festgestellt werden.

Ebenso geben Suthar et al. (2012) an, dass die Körpertemperatur gesunder Kühe in den ersten zehn Tagen post partum höher als der von anderen Autoren genannte Referenzbereich zwischen $38,6\text{ °C}$ und $39,5\text{ °C}$ ist.

Die Messung der rektalen Körpertemperatur erfolgt bei allen Frischkalbinnen einmal täglich morgens (8-10 Uhr) während der ersten fünf Tage post partum. Bei Tieren mit akuter geburtsbedingter Puerperalstörung wird zusätzlich mittags (12-14 Uhr) und während des Studienzeitraums gegebenenfalls noch einmal nachmittags (16-17 Uhr) eine Temperaturkontrolle durchgeführt. Dabei erfolgt die Messung jeden Tag etwa im gleichen Zeitfenster mittels digitalem Fieberthermometer, um den Einfluss tageszeitlicher Schwankungen (Suthar et al., 2012) so gering wie möglich zu halten.

5.1.2.3.2 Erfassungszeitraum

Die täglich zu erfassenden Daten werden über den jeweiligen Behandlungszeitraum des Studientieres erhoben. Einmalig zu erhebende Daten werden bei Entlassung des Tieres bzw. nach dem Ende der Nachbeobachtungszeit erfasst. Die ersten 200 Tage der aktuellen Laktation werden dabei als Nachbeobachtungszeit festgelegt. Die Dauer der Nachbeobachtungszeit wird über diesen Zeitraum gewählt, um mögliche Einflüsse der homöopathischen Behandlung auf die 100-Tage-Milchleistung und auf Fruchtbarkeitsparameter, wie Rastzeit und Zwischentragezeit, erfassen zu können.

5.1.2.4 Homöopathische Behandlung und verwendete Homöopathika

In der vorliegenden Studie wird das auf dem Untersuchungsbetrieb bereits langjährig etablierte homöopathische Behandlungsschema fortgesetzt, was eine Untersuchung der Wirksamkeit dieser speziellen homöopathischen Therapie gestattet.

Das auf dem Untersuchungsbetrieb angewandte homöopathische Untersuchungskonzept orientiert sich am Homöopathie-Ratgeber „Klassische Homöopathie für Rinder“ (Gnadl, 2005a). Die Größe des Untersuchungsbetriebes und die damit verbundene Anzahl an zu behandelnden Patienten erlauben jedoch keine Behandlungsentscheidung anhand des Konstitutionstyps des jeweiligen Tieres. Auch Klocke et al. (2000) sehen eine Durchführbarkeit der klassischen Homöopathie bei großen Rinderherden als nicht gegeben an. Vielmehr kommen bei den jeweiligen Krankheitsbildern vorher festgelegte homöopathische Arzneimittel zum Einsatz. Demnach erfolgt die Wahl des zu verwendenden homöopathischen Arzneimittels in der vorliegenden Studie anhand der klinischen Hauptsymptome des Patienten und ist somit unter der klinischen Homöopathie einzuordnen (Schmidt, 2003). Da in der vorliegenden Studie die Ergebnisanalyse ohne Berücksichtigung des jeweils verwendeten homöopathischen Mittels erfolgt, erlaubt die vorliegende Studie eine Wirksamkeitsprüfung der homöopathischen Behandlung als Ganzes. Dabei können keine Rückschlüsse auf die Wirksamkeit der homöopathischen Einzelmittel gezogen werden. Der Einsatz einer nicht individuell auf den Patienten abgestimmten homöopathischen Behandlung könnte von Anhängern der klassischen Homöopathie kritisiert werden. Sie hat aber den Vorteil reproduzierbar und nachvollziehbar zu sein. Auch Hektoen et al. (2004) geben an, dass ein mögliches Problem der Anwendung der klassischen Homöopathie in Studien die mangelnde Überprüfbarkeit der Korrektheit der Therapie sein könnte. Ähnlich wie in der vorliegenden Studie bilden Hektoen et al. (2004) in ihrer Studie eine Homöopathiegruppe, die als Ganzes ausgewertet wird, auch wenn sie im Gegensatz zur vorliegenden Studie individualisierte Homöopathie einsetzen.

5.1.2.5 Allopathische Therapie

Tiere, bei denen unter der homöopathischen Therapie keine Besserung, insbesondere keine Abnahme der rektalen Körpertemperatur $< 39,6\text{ °C}$, eintritt, werden mit allopathischen Arzneimitteln behandelt. Dabei kommen nichtsteroidale Antiphlogistika und Ceftiofur zum Einsatz. Die Wirksamkeit des Ceftiofurs bei Metritiden ist durch verschiedene Studien belegt (Chenault et al., 2004; Drillich et al., 2001; McLaughlin et al., 2012), wird aufgrund der zunehmenden Resistenzproblematik jedoch auch kritisch betrachtet. So fordern die Antibiotika-Leitlinien einen restriktiven Einsatz von Cephalosporinen der 3. und 4. Generation (Anonym, 2015a). Die Wirksamkeit der allopathischen Therapie wird im Rahmen der vorliegenden Studie jedoch nicht untersucht und hat folglich auch keinen Einfluss auf das Studienergebnis. Daher wurde das auf dem Betrieb bisher angewandte Therapieschema in der Studie fortgesetzt. Hektoen et al. (2004) setzen in ihrer Vergleichsstudie zur Effektivitätsprüfung einer homöopathischen Therapie bei klinischer Mastitis bei Milchkühen ebenfalls Placebos, homöopathische und antibiotische Arzneimittel ein. Im Gegensatz zur vorliegenden Studie wird jedoch ein modifiziertes semi-crossover Design verwendet. Hier wechseln Nicht-Responder aus Homöopathie- und Placebogruppe nach einem festgelegten Zeitraum zur Antibiotikatherapie, während Nicht-Responder in der Antibiotikagruppe zur homöopathischen Therapie wechseln. Dabei konnte keine Überlegenheit der homöopathischen Therapie gegenüber der Placebothherapie festgestellt werden, wobei es in allen drei Gruppen zu einer signifikanten Abnahme der Mastitiszeichen kam (Hektoen et al., 2004). Werner et al. (2010) verwenden in ihrer Mastitisstudie ebenfalls ein modifiziertes semi-crossover Studiendesign. Dabei kommen Werner et al. (2010) zu dem Schluss, dass die homöopathische Therapie bei milder und moderater klinischer Mastitis, die durch Umwelterreger verursacht ist, oder bei der in der Milchprobe an Tag 0 keine pathogenen Erreger nachweisbar sind, einen therapeutischen Effekt aufweist. Mathie und Clausen (2014) weisen dieser Studie jedoch ein hohes Verzerrungsrisiko und einen Mangel an zuverlässigen Ergebnissen zu.

5.2 Validitätsprüfung

Guyatt et al. (1993) ziehen zur Validitätsprüfung klinischer Studien verschiedene Kriterien heran. Dabei unterscheiden sie zwischen primären und sekundären Validitätskriterien. Zu den primären Kriterien rechnen sie die Studienaspekte, die von jedem Leser ohne großen Zeitaufwand überprüft werden können. Unter den sekundären Validitätskriterien verstehen sie diejenigen Punkte, die einen tieferen Einblick in die Studie erfordern.

Tabelle 42: Validitätskriterien nach Guyatt et al. (1993)

Primäre Validitätskriterien	Sekundäre Validitätskriterien
Randomisierte Zuteilung der Probanden auf die Untersuchungsgruppen	Verblindung
Vollständige Nachbeobachtungszeit	Vergleichbarkeit der Gruppen zu Studienbeginn
Auswertung der Ergebnisse in den Untersuchungsgruppen, denen die Probanden randomisiert zugeteilt wurden	Gleiche Behandlung der Probanden in den verschiedenen Gruppen mit Ausnahme der zu untersuchenden Behandlungsmethode

In der vorliegenden Studie werden die in Tabelle 42 aufgeführten Kriterien erfüllt. Dies weist auf eine hohe Validität der Studie hin.

5.3 Diskussion der Ergebnisse

5.3.1 Überprüfung der Randomisierung

Es besteht ein tendenzieller Unterschied zwischen den beiden Homöopathiegruppen und der Kontrollgruppe bezüglich der Laktationszahl, der jedoch nicht signifikant ist. Bei 70,6 % der Tiere der Kontrollgruppe handelt es sich um Erstkalbinnen. In der Verumgruppe machen Erstkalbinnen hingegen nur einen Anteil von 49,7 % und in der Placebogruppe von 51,7 % aus. Das Erstkalbealter der Kontrollgruppe ist mit 707 Tagen signifikant geringer als das der Verum- und der Placebogruppe. Die Einführung der Kontrollgruppe fällt mit dem Zeitraum zusammen, in dem auf dem Untersuchungsbetrieb Erstkalbinnen mit einem geringeren Erstbesamungsalter und einem folglich niedrigeren Erstkalbealter zur Kalbung kommen als dies gewöhnlich auf dem Betrieb der Fall ist. Bezüglich Genetik, Vorlaktationsleistung, Fruchtbarkeit und Kalbeverlauf gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen. Somit weisen die Studientiere ähnliche Charakteristika auf. Dies spricht für eine korrekt erfolgte Randomisierung und eine Vergleichbarkeit der Gruppen zu Studienbeginn. Somit ist sowohl das Validitätskriterium der Randomisierung als auch der Vergleichbarkeit der Studiengruppen nach Guyatt et al. (1993) erfüllt (Tab. 42).

5.3.2 Überprüfung des Therapieeffektes

5.3.2.1 Erkrankungsart

31,6 % der im Untersuchungszeitraum abkalbenden Kühe werden in die Studie aufgenommen und weisen innerhalb der ersten sieben Tage post partum Fieber auf (rektale Körpertemperatur $> 39,5$ °C). In einer von Wenz et al. (2011) durchgeführten Studie zeigten 14 % der Erstkalbinnen in den ersten zehn Tagen post partum mindestens einmal eine rektale Körpertemperatur über $39,6$ °C und 15 % der multiparen Kühe mindestens einmal eine Rektaltemperatur über $39,5$ °C. Die Fieberinzidenz in der vorliegenden Studie ist mit 31,6 % deutlich höher. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass in unserer Studie bei Tieren mit diagnostizierter akuter geburtsbedingter Puerperalstörung zusätzlich mittags eine Temperaturkontrolle erfolgt. Je häufiger die Körperinnentemperatur gemessen wird, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, einen Anstieg der Körpertemperatur über den festgelegten Grenzwert festzustellen. Zudem werden durch die wiederholte Messung zur Mittagszeit tageszeitliche Schwankungen erfasst. Wenz et al. (2011) führten die Messung der rektalen Körpertemperatur nur einmal täglich durch. In Abhängigkeit vom Kalbemonat zeigten Suthar et al. (2012), dass bei täglich zweimaliger Messung zwischen 55 und 95 % der Tiere mindestens einmal eine rektale Körpertemperatur $\geq 39,5$ °C aufweisen. Bei ausschließlicher Berücksichtigung der morgendlichen Messwerte sinkt der Anteil der Tiere auf Werte zwischen 42 und 77 %. Die Fieberinzidenz bei Suthar et al. (2012) liegt deutlich über der Fieberhäufigkeit in der vorliegenden Studie. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass in der Studie von Suthar et al. (2012) die Erhebung der Messwerte in einem dreimonatigen Zeitraum von Mai bis Juli erfolgt. Die Ergebnisse dieser Studie lassen einen Einfluss des Kalbemonats auf die postpartale Körperinnentemperatur vermuten, da der Anteil der Kühe mit Fieber im Juni höher ist als im Mai und im Juli weiter ansteigt. Burfeind et al. (2014) können ebenfalls einen Zusammenhang zwischen Kalbemonat und Körperinnentemperatur feststellen. Demnach wären in kühleren Herbst- und Wintermonaten, die in der vorliegenden Studie miteingeschlossen sind, auch niedrigere Körperinnentemperaturen zu erwarten. Unterschiedliche Temperaturgrenzwerte für die Sommer- und Wintermonate wurden nicht angewendet.

9,4 % aller abkalbenden Tiere werden mit einer Nachgeburtsverhaltung in die Studie aufgenommen. Dies entspricht den von Kudlác (1973) angegebenen Häufigkeitswerten zwischen 5 und 20 % und liegt leicht oberhalb der von Grunert (1993b) genannten Häufigkeit von 3 bis 8 %.

Eine Scheidenverletzung wurde bei 7,2 % der abkalbenden Tiere im Studienzeitraum festgestellt. Kovács et al. (2016) nennen Häufigkeiten zwischen 0 und 80 % in Abhängigkeit vom Kalbeverlauf.

Die Erkrankungshäufigkeiten im Untersuchungsbetrieb errechnen sich aus dem Anteil der erkrankten und in die Studie aufgenommenen Tiere des Untersuchungsbetriebes. Einige Tiere wurden jedoch nicht in die Studie aufgenommen, obwohl eine Puerperalstörung vorlag. Damit wurden diese Tiere nicht erfasst und werden somit bei der Ermittlung der Krankheitsinzidenz nicht berücksichtigt. Das tatsächliche Auftreten dieser Erkrankungen im Untersuchungsbetrieb kann damit die hier angegebenen Häufigkeiten übersteigen.

5.3.2.2 Behandlungsart

Ein signifikanter Unterschied zeigt sich bei der Behandlungsart der verschiedenen Untersuchungsgruppen. Dieser ist im Studienaufbau begründet und zeigt die Korrektheit des Behandlungsschemas an. So erhalten alle Tiere der Verum- und der Placebogruppe Studienhomöopathika, wohingegen kein Tier der Kontrollgruppe ein Studienhomöopathikum erhält. Da alle Tiere der Verum- und der Placebogruppe mindestens ein Studienhomöopathikum erhalten, gibt es kein Tier in diesen beiden Gruppen, das keine Behandlung erfährt. Demgegenüber erhalten 32,4 % der Tiere der Kontrollgruppe keine Therapie. Dies ist möglich, da das Behandlungsschema in der Kontrollgruppe keine Studienhomöopathika und eine allopathische Therapie nur im Bedarfsfall vorsieht. Die signifikanten Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen hinsichtlich der Zahl der Tiere, die keine Therapie erhalten haben und der Anzahl der Tiere, denen Studienhomöopathika verabreicht wurden, zeigen somit an, dass das Behandlungsschema der Studie korrekt umgesetzt wurde.

Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei Studiengruppen bezüglich des Einsatzes antibiotischer Arzneimittel. So erhalten in der Verumgruppe 46,6 % der Tiere Antibiotika. In der Placebogruppe werden 52,2 % der Tiere und in der Kontrollgruppe 61,8 % der Tiere mit Antibiotika behandelt. Folglich wird in der vorliegenden Studie keine Einsparung von Antibiotika durch den Einsatz homöopathischer Arzneimittel erreicht.

5.3.2.3 Krankheitsdauer, Behandlungsdauer und Anzahl der Fiebertage

Die Krankheitsdauer und die Anzahl der Fiebertage in den ersten sieben Tagen post partum sind zwischen den drei Untersuchungsgruppen gleich. Die Kontrollgruppe weist mit einer mittleren Behandlungsdauer von 3 Tagen jedoch eine signifikant kürzere Anzahl an Behandlungstagen auf als die Verumgruppe (7 Tage) und die Placebogruppe (8 Tage). Die Tiere der Kontrollgruppe genesen folglich in der gleichen Zeit wie die Tiere der beiden Homöopathiegruppen, werden dabei aber seltener behandelt. Da es keinen Unterschied bezüglich Krankheitsdauer und Anzahl der Fiebertage gibt, scheint weder die

homöopathische Verumbehandlung noch die Placebobehandlung einen Einfluss auf den direkten Krankheitsverlauf zu haben. Die Kontrollgruppe zeigt mit einem geringeren Behandlungsaufwand den gleichen Krankheitsverlauf wie die beiden Homöopathiegruppen. Camerlink et al. (2010) hingegen können in ihrer Studie einen prophylaktischen Erfolg bei *E. coli* bedingtem Ferkeldurchfall durch die homöopathische Behandlung tragender Sauen feststellen. Bei Ferkeln der Homöopathiegruppe tritt seltener *E. coli* bedingter Durchfall auf als bei Ferkeln der Placebogruppe. Die Dauer des Durchfalls ist in der Homöopathiegruppe tendenziell kürzer, wobei der Unterschied zwischen Homöopathie- und Placebogruppe nicht signifikant ist. Hektoen et al. (2004) verwenden in ihrer Mastitisstudie ein modifiziertes semi-crossover Design. Tiere, die auf die Homöopathie- bzw. Placebothherapie nicht ansprechen, werden nach einem festgelegten Zeitraum der Antibiotikagruppe zugeteilt. Demnach werden hier Tiere, ähnlich wie in der vorliegenden Studie, bei ausbleibendem Therapieerfolg in der Homöopathie- oder Placebogruppe mit antibiotischen Arzneimitteln therapiert. Tiere der Antibiotikagruppe, die nicht den gewünschten Therapieerfolg zeigen, wechseln jedoch in die Homöopathiegruppe. Hektoen et al. (2004) können keinen signifikanten Unterschied zwischen Homöopathie- und Placebogruppe darstellen. Es zeigt sich auch kein signifikanter Unterschied zwischen Homöopathie- und Antibiotikagruppe. Jedoch geben Hektoen et al. (2004) an, dass die Power der Studie durch eine zu geringe Zahl an Studientieren nicht ausreichend ist. De Verdier et al. (2003) liefern eine Studie, in der die Wirkung eines bestimmten homöopathischen Arzneimittels auf Kälberdurchfall verglichen mit einer Placebothherapie untersucht wird. Dabei können de Verdier et al. (2003) keinen Unterschied bezüglich der Krankheitsdauer zwischen den Gruppen feststellen. Auch Krankheitszeichen, wie Depression, Inappetenz und Fieber treten in beiden Gruppen gleichermaßen auf. Mathie und Clausen (2014) schreiben der Studie jedoch ein hohes Verzerrungsrisiko und einen Mangel an sicheren Beweisen zu. Searcy et al. (1995) stellen einen positiven Effekt einer homöopathischen Behandlung bei subklinischer Mastitis im Vergleich zu einer Placebogruppe fest. Dabei schließen sie insgesamt 26 Tiere in ihre Studie ein. Auch Kayne und Rafferty (1994) sehen einen Erfolg beim Einsatz eines bestimmten homöopathischen Mittels bei Kälberdurchfall zusätzlich zur konventionellen Therapie verglichen mit einer Placebogruppe. In diese Studie werden insgesamt 16 Tiere eingeschlossen. Die geringe Zahl an Studientieren wirft Zweifel an der Aussagekraft der Studienergebnisse auf. Auch Mathie und Clausen (2014) sehen ein hohes Verzerrungsrisiko der beiden Studien gegeben und zweifeln die Zuverlässigkeit der Ergebnisse an.

5.3.2.4 Cox-Modelle

5.3.2.4.1 Krankheitsdauer

Die Tiere der Kontrollgruppe zeigen eine schnellere Genesung als die Tiere der Homöopathie- und Placebogruppe. Tiere, die eine Antibiotikatherapie erhalten, benötigen mehr Zeit zur Heilung als Tiere ohne Antibiotikatherapie. Ebenso verhält es sich mit Tieren, die mit nichtantibiotischen Allopathika oder Nicht-Studienhomöopathika behandelt werden. Ein möglicher Rückschluss wäre ein negativer Effekt von Antibiotika, nichtantibiotischen Allopathika und Nicht-Studienhomöopathika auf den Heilungsverlauf. Eine schlüssigere Erklärung ergibt sich bei der Betrachtung, welche Tiere mit diesen Arzneimitteln behandelt werden. Es handelt sich dabei um Tiere, die stärker erkrankt sind und bei denen eine ausschließlich homöopathische Behandlung bzw. Placebothherapie keinen ausreichenden Behandlungserfolg, wie beispielsweise eine Senkung der rektalen Körpertemperatur, erzielen konnte. Tiere mit einer stärkeren Erkrankungsintensität benötigen eine längere Genesungszeit. Mehrkalbskühe haben im Vergleich zu Tieren, die sich in der ersten Laktation befinden, eine höhere Wahrscheinlichkeit eines Behandlungserfolges. Horn (2013) zeigte in ihrer Studie zur Immunglobulinkonzentration im peripartalen Zeitraum bei Hochleistungskühen, dass die IgG1-Konzentration im Plasma bei Erstkalbinnen ante, peri und post partum niedriger liegt als bei Mehrkalbskühen. IgG1 ist das dominierende Immunglobulin in mukösen Sekreten des Respirations-, Verdauungs- und Genitaltrakts des Rindes, das vorwiegend lokal synthetisiert zu werden scheint (Curtain et al., 1971). Ein geringerer Antikörperspiegel könnte eine längere Krankheitsdauer erklären.

Dennoch zeigt sich nach Berücksichtigung der Laktationszahl und der Behandlung mit Allopathika und Nicht-Studienhomöopathika, dass die Kontrollgruppe eine kürzere Krankheitsdauer zeigt als die Homöopathie- und Placebogruppe. Demnach verzögert in diesem Betrieb die Applikation von Homöopathika oder Placebos oder auch die verspätete Verabreichung allopathischer Medikamente die Genesung.

5.3.2.4.2 Behandlungsdauer

Tiere der Verum- und der Placebogruppe werden bis zur Genesung länger behandelt als Tiere der Kontrollgruppe. Eine Erklärung hierfür könnte das homöopathische Standardbehandlungsschema von fünf Tagen sein. Demnach wird ein homöopathisches Mittel in der Regel an fünf aufeinander folgenden Tagen verabreicht. Je nach Mittel und Befinden des Tieres kann auch eine Änderung von Behandlungsintervall und -dauer erfolgen. Die längere Behandlungsdauer bei homöopathischer Behandlung im Vergleich zur

Kontrollgruppe kann einen erheblichen Mehraufwand für den Betrieb bedeuten, ohne dass dies zur Verkürzung der Krankheitsdauer führt.

Die Cox-Regressionsanalyse zur Behandlungsdauer ergibt ebenfalls eine höhere Wahrscheinlichkeit eines Behandlungserfolgs für Tiere, die keine Antibiotika, nichtantibiotischen Allopathika und Nicht-Studienhomöopathika erhalten haben im Vergleich zu Tieren, die mit diesen Arzneimitteln behandelt wurden. Ebenso haben Tiere, die sich in Laktation 2 oder höher befinden, eine höhere Genesungswahrscheinlichkeit als Erstkalbinnen. Die Erklärung hierfür entspricht der zur Krankheitsdauer.

5.3.2.5 Milchleistung und Fruchtbarkeit

Neben einem unmittelbaren Therapieeffekt könnte es auch zu einer längerfristigen Wirkung, beispielsweise auf die Milchleistung oder die Fruchtbarkeit, kommen.

Sowohl die Milchleistung, die in unmittelbarem zeitlichen Zusammenhang mit der Erkrankung steht, als auch die mittlere 100-Tage-Milch-, -Fett- und -Eiweißleistung unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den Studiengruppen. Die in der Studie betrachteten Fruchtbarkeitsparameter betreffen Rastzeit, Zwischentragezeit und Besamungsaufwand in der aktuellen Laktation. In allen drei Studiengruppen weisen die Tiere ähnliche Fruchtbarkeitskennwerte auf. Ähnlich zu der vorliegenden Studie fanden auch Arlt et al. (2009) keinen Einfluss einer prophylaktischen Behandlung mit Homöopathika auf die Rast- oder Günstzeit.

5.3.2.6 Abgänge und Überleben bis zum 200. Tag

Der Anteil der Tiere, die zur Zucht verkauft werden, ist in der Kontrollgruppe mit 65,4 % höher als in der Verum- (45,3 %) und der Placebogruppe (47,1 %), wobei dieser Unterschied nicht signifikant ist. Eine mögliche Erklärung für den höheren Anteil zur Zucht verkaufter Tiere könnte der ebenfalls höhere Anteil an Erstkalbinnen in der Kontrollgruppe sein. Betrachtet man das Überleben der Tiere in den ersten 200 Tagen der aktuellen Laktation, die nicht zur Zucht verkauft werden, zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Studiengruppen.

Der durchschnittliche Abgangstag liegt in der Kontrollgruppe mit 45 Tagen und in der Verum- sowie der Placebogruppe mit 48 Tagen sehr eng beieinander. Der mittlere Abgangstag befindet sich dabei sehr früh in der Laktation, was, verglichen mit Abgängen zum Ende einer Laktation, mit höheren wirtschaftlichen Verlusten einhergeht (Nordlund und Cook, 2004). Auch Padberg (2008) kann in ihrer Studie zur Endometritisprophylaxe keinen Unterschied bei den Abgängen zwischen der Placebogruppe und den Homöopathiegruppen feststellen.

5.4 Ist Homöopathie nur ein Placeboeffekt?

In der vorliegenden Studie konnte keine Überlegenheit der homöopathischen Behandlung gegenüber einer Placebobehandlung festgestellt werden. Placebo- und Verumgruppe unterscheiden sich in keinem der untersuchten Parameter. Weder unmittelbar mit der Erkrankung in Zusammenhang stehende Faktoren, wie Krankheits- und Behandlungsdauer, Anzahl der Fiebertage und der Behandlungserfolg unterscheiden sich zwischen den beiden Gruppen, noch längerfristige Parameter wie die 100-Tage-Milchleistung der aktuellen Laktation oder Fruchtbarkeitskennzahlen. Vergleiche mit anderen Studien im Bereich der Veterinärmedizin gestalten sich aufgrund der geringen Anzahl und Qualität der Studien schwierig. Mathie und Clausen (2014) betrachten in ihrer systematischen Übersichtsarbeit zu placebokontrollierten Studien in der Tiermedizin insgesamt 18 Studien, von denen nach ihrer Einschätzung lediglich zwei Studien zuverlässige Ergebnisse liefern und ohne offensichtlichen Interessenskonflikt sind. Eine der beiden Studien vergleicht homöopathische, antibiotische und Placebobehandlung bei klinischer Mastitis (Hektoen et al., 2004). Hektoen et al. (2004) können dabei keine über einen Placeboeffekt hinausgehende Wirkung der homöopathischen Therapie feststellen. Anders als in der vorliegenden Studie wenden Hektoen et al. (2004) die klassische Homöopathie an. In der zweiten Studie stellt sich die Homöopathiegruppe signifikant besser dar als die Placebogruppe (Camerlink et al., 2010). Camerlink et al. (2010) untersuchen dabei die prophylaktische Wirkung einer homöopathischen Behandlung auf *E. coli* bedingten Durchfall bei Ferkeln. Im Rahmen dieser Studie wurden nicht die Ferkel selbst behandelt. Die Sauen erhielten ante partum entweder eine homöopathische Prophylaxe oder Placebos.

In einer weiteren systematischen Übersichtsarbeit betrachten Mathie und Clausen (2015b) 20 veterinärmedizinische Homöopathiestudien, in denen die Kontrollgruppe keine Placebogruppe ist. Es handelt sich entweder um eine unbehandelte Kontrollgruppe oder eine aktive Kontrolle. Mathie und Clausen (2015b) schließen sowohl Studien mit individualisiertem als auch mit nicht-individualisiertem Homöopathiekonzept ein. Zudem sind prophylaktische und therapeutische Homöopathiestudien berücksichtigt. Dabei kommen sie zu dem Schluss, dass keine der Studien zuverlässige Beweise liefert. 16 der 20 Studien weisen demnach ein hohes Verzerrungsrisiko, die restlichen vier Studien ein unsicheres Verzerrungsrisiko auf. In den drei Studien mit unsicherem Verzerrungsrisiko und ohne offensichtlichen Interessenskonflikt ist es nicht beweiskräftig, ob die Homöopathie kombiniert mit konventionellen Maßnahmen effektiver ist als konventionelle Maßnahmen alleine. Die betrachteten Studien liefern demnach keine aussagekräftigen Informationen bezüglich der Effektivität von Homöopathie bei Tieren, die über einen Placeboeffekt hinausgeht (Mathie und Clausen, 2015b).

Hróbjartsson (2002) schlägt zur Einschätzung des Placeboeffektes den Vergleich zwischen einer Placebogruppe und einer unbehandelten Kontrollgruppe vor. Auch Weihrauch (1999) sieht für die quantitative Wirksamkeitsprüfung einer Placebothherapie das Mitführen einer unbehandelten Kontrollgruppe als unerlässlich an. Er merkt jedoch auch die mangelnde Verblindungsmöglichkeit für diese Studiengruppe an. In der vorliegenden Studie konnte kein Placeboeffekt festgestellt werden, da sich die Placebogruppe und die unbehandelte Kontrollgruppe hinsichtlich der meisten untersuchten Parameter nicht signifikant voneinander unterscheiden. Einige Unterschiede, wie die Krankheits- und Behandlungsdauer, fallen sogar zu Gunsten der Kontrollgruppe aus.

5.5 Wirkung oder Nutzen des Placeboeffektes in Rinderbetrieb oder Praxis

Hróbjartsson und Gøtzsche (2001; 2004) kommen in zwei systematischen Übersichtsarbeiten zu dem Schluss, dass nicht grundsätzlich von einem Placeboeffekt ausgegangen werden kann. Sowohl bei Studien mit objektiven als auch bei Studien mit subjektiven zweigeteilten Ergebnismerkmalen ist kein signifikanter Placeboeffekt beim Vergleich von Placebogruppe und unbehandelter Kontrollgruppe feststellbar. In Studien mit subjektiven kontinuierlichen Ergebnismerkmalen und in Schmerzstudien zeigt sich ein signifikanter Placeboeffekt, wobei Hróbjartsson und Gøtzsche (2001; 2004) hier eine mögliche Verzerrung, die zu einem positiven Studienergebnis führt, nicht ausschließen können. Hróbjartsson und Gøtzsche (2001) sehen somit keine Berechtigung für den Einsatz von Placebos in der klinischen Praxis. Der Wissenschaftliche Beirat der Bundesärztekammer (2010) kommt hingegen in seiner Stellungnahme „Placebo in der Medizin“ zu dem Schluss, dass ein Placeboeffekt grundsätzlich bei fast jeder Therapie auftreten kann und sieht die therapeutische Bedeutsamkeit des Placeboeffektes durch zahlreiche Metaanalysen belegt. Der Wissenschaftliche Beirat der Bundesärztekammer (2010) sieht durch den sinnvollen Einsatz von Placebos in der Medizin die Chance einer Optimierung von Medikamentenwirkungen, einer Reduktion von Arzneimittelnebenwirkungen und einer Kostensenkung im Gesundheitswesen. Da Placeboeffekte beim Tier belegt sind (Hektoen, 2005), ist eine Übertragung hinsichtlich Arzneimittelwirkungen und -nebenwirkungen auf den veterinärmedizinischen Bereich durchaus denkbar. Auch eine Kostenreduktion könnte unter Umständen durch die Einsparung allopathischer Arzneimittel aufgrund des Einsatzes von Placebos erzielt werden. Nach einer norwegischen Umfrage setzen viele Landwirte Homöopathika als Ersatz für Antibiotika oder in Kombination mit allopathischen Arzneimitteln bei leichten Erkrankungen ein (Hektoen, 2004). Auch in einer spanischen Umfrage gaben die Landwirte an, Homöopathika einzusetzen, um den Gebrauch chemischer Substanzen zu verringern (Orjales et al., 2016).

Zusätzlich kann vermutet werden, dass die Verabreichung von Homöopathika zur Motivation der Mitarbeiter beitragen könnte. Die Mitarbeiter beschäftigen sich mit den kranken Tieren intensiver, als wenn keine Therapie erfolgen würde. Darüber hinaus ist auch der Kontakt zwischen Tier und Mensch von Bedeutung. Die Kontrollgruppe in der vorliegenden Studie erhält zwar keine Homöopathika, jedoch die gleichen Begleitmaßnahmen wie die Verum- und die Placebogruppe. Darunter fällt beispielsweise die tägliche Messung der Körperinnentemperatur. Hróbjartsson (1996) gibt an, dass bereits der Arzt-Patientenkontakt einen Placeboeffekt auslösen kann, selbst wenn kein Placebo verabreicht wird. Auch beim Tier kann menschlicher Kontakt die Gesundheit des Tieres beeinflussen (McMillan, 1999). Neben positiven Placebowirkungen können auch unerwünschte Wirkungen im Verlauf einer Placebothherapie auftreten. Dabei unterscheiden sich die beobachteten Nebenwirkungen bezüglich Erscheinungsform und -häufigkeit je nach therapiertem Erkrankungsgebiet. Die auftretenden unerwünschten Wirkungen gleichen meist den Nebenwirkungen der entsprechenden Verumtherapie (Weihrauch, 1999). In der vorliegenden Studie ist die Krankheitsdauer bei homöopathischer Therapie im Vergleich zur Kontrollgruppe verlängert. Demnach kann hier sogar von einer negativen Placebowirkung ausgegangen werden, die durch die verspätete Verabreichung allopathischer Medikamente ausgelöst werden könnte. Positive Wirkungen, zum Beispiel durch das Einsparen von Arzneimitteln und die Mitarbeitermotivation sollten individuell für jeden Betrieb mit möglichen negativen Wirkungen, wie der verlängerten Krankheitsdauer abgewägt werden.

5.6 Grenzen der homöopathischen Behandlung

Im Bereich der Kleintiermedizin kommt Homöopathie vor allem bei chronischen Erkrankungen zum Einsatz und im Nutztierbereich vor allem im Zusammenhang mit ökologischer Landwirtschaft (Hektoen, 2005). Laut Verordnung (EG) Nr. 889/2008 sind bei entsprechendem Wirksamkeitsnachweis homöopathische Arzneimittel chemisch-synthetischen Arzneimitteln vorzuziehen. Ist eine Therapie nötig, jedoch mit homöopathischen oder pflanzlichen Mitteln nicht erfolgsversprechend, dürfen aus Tierschutzgründen auch allopathische Arzneimittel angewendet werden. Die Verordnung (EG) Nr. 889/2008 gibt folglich mit dem Aspekt des Tierwohls eine wesentliche Grenze der Homöopathie vor (Europäische Kommission, 2008). Mikuschka (2003) unterteilt die Grenzen der Homöopathie in drei Punkte: Grenzen, die vom Behandelnden ausgehen, Grenzen, die durch die Reaktionsfähigkeit des Organismus gesetzt werden und Grenzen, die aus der Zeit entstehen, in der bei Misserfolg der Ersttherapie eine andere Therapie eingeleitet werden kann, ohne dem Patienten zu schaden. Diese Grenze ist maßgeblich für die Therapieentscheidung, ob eine homöopathische oder allopathische Behandlung eingesetzt

wird, von Bedeutung. Die Grenzen, die vom Behandelnden ausgehen, beziehen sich auf dessen Fähigkeiten, beispielsweise das richtige homöopathische Mittel zu finden. Die Grenzen, die durch die Reaktionsfähigkeit des Organismus gesetzt werden, gehen vom Patienten aus (Mikuschka, 2003). Laut Mikuschka (2003) wird der Organismus durch das Homöopathikum zur Aktivierung seines Abwehrsystems angeregt. Verfügt der Körper jedoch nicht über die dazu erforderliche Energie und Organfunktion, kann das homöopathische Mittel seine Wirkung nicht erzielen. Damit sieht Mikuschka (2003) die Grenzen der Homöopathie bei irreversiblen Organschädigungen, schweren evolutiven Erkrankungen und Notfällen, die eine sofortige chirurgische Intervention erfordern, erreicht, wobei sie die Homöopathie auch als Begleittherapie als sinnvoll erachtet. Striezel (2002) gibt als absolute Grenze einer ausschließlich homöopathischen Therapie beim Rind lebensbedrohliche Zustände, Hypocalcämie, Hypomagnesiämie, Dehydratation, Schock, Ileus, Magen- oder Darmdislokationen, Frakturen, Wunden, unheilbare Organschäden und Seuchen an. Als bedingt einsetzbar sieht Striezel (2002) die Homöopathie bei parasitären Erkrankungen, chronischen Krankheiten, Verhaltensstörungen, Aufzuchtkrankheiten und Tumorerkrankungen.

6 Schlussfolgerungen

- Es kann kein spezifischer Therapieeffekt der eingesetzten homöopathischen Präparate bei akuten geburtsbedingten Erkrankungen beim Milchrind anhand der untersuchten Parameter nachgewiesen werden.
- Es ist keine Überlegenheit der Placebogruppe gegenüber der Kontrollgruppe feststellbar. Folglich kann kein unspezifischer Therapieeffekt nachgewiesen werden.
- Die homöopathische Therapie kann nicht als Ersatz für eine allopathische Therapie empfohlen werden. Vielmehr kann sie als Ergänzung oder als Initialbehandlung bei leichten Krankheitszeichen dienen.
- Die Notwendigkeit einer antibiotischen Behandlung sollte für jedes Einzeltier genau geprüft werden. Bei Erforderlichkeit einer antibiotischen Therapie sollte diese eingesetzt werden.
- Die verwendete homöopathische Therapie ist mit einem erhöhten Zeitaufwand verbunden (Standardbehandlungsschema).
- Der Einsatz homöopathischer Arzneimittel kann zu einer besseren Tierbeobachtung beitragen, da die Verabreichung der Präparate mindestens einmal täglich, oft auch häufiger erfolgt. Dies ist ebenfalls mit einem erhöhten Zeitaufwand verknüpft.

7 Zusammenfassung

Homöopathische Behandlung akuter geburtsbedingter Erkrankungen in der frühen Puerperalphase beim Milchrind

Puerperalstörungen stellen ein häufiges Erkrankungsbild im unmittelbaren Zeitraum nach der Geburt dar. Behandlungskonzepte sehen dabei unter anderem die Verwendung antibiotischer Arzneimittel vor. Da Antibiotikaresistenzen jedoch sowohl in der Human- als auch in der Tiermedizin ein zunehmendes Problem darstellen, wird der Einsatz von Antibiotika im veterinärmedizinischen Bereich zunehmend kontrovers diskutiert.

Die homöopathische Behandlung als Alternative zur allopathischen Therapie findet bei landwirtschaftlichen Nutztieren bereits Anwendung, jedoch fehlen wissenschaftlich fundierte Studien, die eine Wirksamkeit der Homöopathie beim Tier belegen.

Ziel dieser dreifach verblindeten, randomisierten und kontrollierten klinischen Studie war es, die Wirksamkeit einer homöopathischen Behandlung bei akuten geburtsbedingten Erkrankungen in der Puerperalphase beim Milchrind zu untersuchen.

Dazu wurden von Juni 2013 bis Mai 2014 in einem konventionell betriebenen Milchviehbetrieb in Brandenburg 663 Tiere mit akuten geburtsbedingten Puerperalstörungen in die Studie aufgenommen. Zu den relevanten Erkrankungen zählten unspezifisches Fieber, Nachgeburtsverhaltungen und Scheidenverletzungen. Ein schlechtes Allgemeinbefinden galt als Ausschlusskriterium (z. B. Festliegen, anhaltendes Fieber). Die Tiere wurden randomisiert einer Verum- und einer Placebogruppe (n = 595) zugeteilt. Zum Ende der Studie wurde zusätzlich eine Kontrollgruppe (n = 68) mitgeführt, um einen möglichen Placeboeffekt abgrenzen zu können. Je nach Erkrankung wurden verschiedene homöopathische Präparate gemäß des Behandlungsprotokolls des Betriebes verwendet. Die Placebogruppe erhielt entsprechende Placebopräparate. Bei Bedarf konnten die Tiere aller drei Gruppen zusätzlich mit allopathischen Arzneimitteln, wie Antibiotika und Antiphlogistika, behandelt werden.

Zu den erfassten Daten zählten allgemeine Parameter (Laktationszahl, Zuchtwerte und Milchleistung), erkrankungsabhängige Parameter (Anzahl der Erkrankungs- und der Fiebertage), behandlungsabhängige Parameter (Behandlungsart, Anzahl der Behandlungstage), Reproduktionsdaten und Daten zum Verbleib der Tiere in den ersten 200 Tagen der Laktation.

Die statistische Auswertung der erhobenen Parameter erfolgte mittels Chi-Quadrat-Tests, ANOVA, nicht-parametrischen Tests, Überlebensanalyse und Cox-Regression.

Dabei zeigte sich, dass die Studientiere der drei Untersuchungsgruppen weitgehend gleiche Charakteristika aufwiesen, sodass eine Vergleichbarkeit der Gruppen gegeben war. So gab es keine Unterschiede bezüglich Rasse, Genetik und Vorlaktationsleistung der Studientiere zwischen den Gruppen. Auch die Fruchtbarkeitsparameter (Besamungsaufwand, Rastzeit, Zwischentragezeit, Zwischenkalbezeit) und der Kalbeverlauf waren zwischen den Gruppen gleich. Eine Ausnahme bildete das Erstkalbealter der Erstkalbinnen, das in der Kontrollgruppe signifikant geringer war als in den beiden Homöopathiegruppen. Bei der Laktationszahl bestand ein tendenzieller Unterschied, der jedoch nicht signifikant war.

Die drei Gruppen zeigten keine Unterschiede bezüglich der Erkrankungsdauer ($p = 0,108$), der Anzahl der Besamungen ($p = 0,299$), der Rastzeit ($p = 0,197$), der Milchleistung in den ersten 100 Tagen ($p = 0,251$) und der Abgangshäufigkeit ($p = 0,805$). Außerdem waren keine Unterschiede in der Häufigkeit antibiotischer ($p = 0,061$) und nicht-antibiotischer Begleitbehandlungen ($p = 0,076$) vorhanden. Die Kontrollgruppe hatte eine signifikant kürzere Behandlungsdauer als die Verum- und die Placebogruppe ($p < 0,001$). Dies könnte auf das homöopathische Standardbehandlungsschema von 5 Tagen in der Verum- und der Placebogruppe zurückzuführen sein.

Die Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse zeigten ebenfalls eine kürzere Behandlungsdauer und eine schnellere Genesung der Kontrolltiere im Vergleich zu Tieren der Verum- und Placebogruppe. Tiere, die mit allopathischen Arzneimitteln behandelt wurden, benötigten mehr Zeit zur Heilung als Tiere ohne diese Therapie. Dies lässt eine stärkere Erkrankungsintensität dieser Tiere vermuten.

In der vorliegenden Studie konnte somit kein spezifischer Therapieeffekt der eingesetzten homöopathischen Behandlung bei akuten geburtsbedingten Erkrankungen beim Milchrind nachgewiesen werden. Ein unspezifischer Therapieeffekt war ebenfalls nicht darstellbar. Damit liefert die Studie keine Hinweise auf eine Überlegenheit der angewendeten homöopathischen Therapie gegenüber einer ausschließlich allopathischen Behandlung oder einer Placebobehandlung.

8 Summary

Homeopathic treatment of acute calving-related diseases in the early postpartum period in dairy cows.

Puerperium diseases are common in dairy cows after calving and treatment regimen often includes antibiotic drugs. Due to the increase in antibiotic resistances in human and veterinary medicine, antibiotic veterinary treatments are increasingly critically discussed.

As an alternative to allopathic (e.g. antibiotic or NSAIDs) therapies, homeopathic treatments are already widely used in animal production. However, evidence based studies about their efficacy are still lacking.

The aim of this triple-blinded, randomized and placebo controlled clinical study was to assess the efficacy of homeopathic treatments in acute calving-related diseases in early postpartum dairy cows.

Between June 2013 and May 2014, 663 cows with acute calving-related postpartum diseases from a conventional dairy farm in Brandenburg were enrolled in the study. Relevant diseases were unspecific fever, retained placenta, and vulvovaginal laceration. Poor general appearance (e.g. downer cow or prolonged fever) was used as an exclusion criterion. Animals were randomly assigned to a homeopathy and a placebo group (n = 595). Towards the end of the study, a control group (n = 68) was added to the design to assess the potential placebo effect. Homeopathic preparations (remedies) were individually selected depending on the individual disease condition and according to treatment protocols of the farm. The placebo group received placebo globules. If necessary, animals from all groups were eligible to receive allopathic treatments.

Data collection included general parameters (e.g. lactation number, breeding values, and milk yield), disease related parameters (e.g. number of disease and fever days), treatment related parameters (e.g. type of treatment and number of treatment days), and reproductive and culling data up to 200 days in milk.

For statistical analyses, Chi-squared test, ANOVA, non-parametric tests, Kaplan-Meier curves and Cox-regression were used.

Study animals in all three groups were very similar in basic characteristics, allowing the comparison among groups. There were no differences in breed, genetic potential, and milk yield in the previous lactation. Similarly, reproductive parameters (e.g. number of inseminations, time to first service, time to conception, and calving interval) and calving ease was similar among groups. An exception was the age at first calving which was significantly lower in the control group compared to the homeopathy and placebo groups. Similarly, there was a tendency for a lower lactation number in the control group.

The three groups showed no difference regarding disease duration ($p = 0,108$), number of inseminations ($p = 0,299$), time to first service ($p = 0,197$), milk yield within the first 100 days in milk ($p = 0,251$) and risk of culling ($p = 0,805$). Furthermore, there were no differences among groups in the number of antibiotic treatments ($p = 0,061$) and non-antibiotic treatments ($p = 0,076$). The control group had a significantly reduced treatment duration in comparison with the homeopathy and placebo groups ($p < 0,001$), which could be attributed to a standard treatment duration of 5 days (according to the protocol) for the homeopathic and placebo treatments.

Cox-regression also showed significantly shorter treatment and disease duration for control animals compared to homeopathy or placebo animals. Moreover, animals that were treated with allopathic treatments needed more time to cure compared to animals that did not receive allopathic treatments. This could be related to more severe conditions in those animals.

No specific effect of homeopathic treatments used in this study could be found. An unspecific effect of the therapy was also not found. Therefore, this study does not show superiority of homeopathic therapy over allopathic or placebo treatments.

9 Literaturverzeichnis

Ahlman, T.; Berglund, B.; Rydhmer, L.; Strandberg, E.: Culling reasons in organic and conventional dairy herds and genotype by environment interaction for longevity.

Journal of Dairy Science 2011; 94 (3): 1568-1575.

Altman, D.G.: Randomisation.

BMJ : British Medical Journal 1991; 302 (6791): 1481-1482.

Amanzio, M.; Benedetti, F.: Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: Expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems.

The Journal of Neuroscience 1999; 19 (1): 484-494.

Angulo, F.J.; Nargund, V.N.; Chiller, T.C.: Evidence of an association between use of anti-microbial agents in food animals and anti-microbial resistance among bacteria isolated from humans and the human health consequences of such resistance.

Journal of Veterinary Medicine Series B 2004; 51 (8-9): 374-379.

Anonym, Charité vertieft Forschung in Alternativmedizin.

Abgerufen am 26.11.2015 um 16:15 Uhr von

http://www.aerztezeitung.de/politik_gesellschaft/?sid=496066.2008.

Anonym, Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses

2. Kapitel: Bewertung medizinischer Methoden, 3. Abschnitt, § 11 (2), (3)

Fassung vom: 18.12.2008 BAnz. Nr. 84a (Beilage) vom 10.06.2009

Letzte Änderung: 18.12.2014 BAnz AT 15.04.2015 B2

In Kraft getreten am: 16.04.2015.

Anonym, Deutscher Zentralverein homöopathischer Ärzte. Studienübersicht. Ein Reader zur Homöopathieforschung.

Abgerufen am 31.10.2015 um 08:10 Uhr von

https://www.thieme.de/statics/dokumente/thieme/final/de/dokumente/tw_homoeopathie/DZVhAe-Studienuebersicht_Hom.pdf.2013.

Anonym: Landeskontrollverband Berlin-Brandenburg eV Jahresbericht 2014, Milchleistungs- und Qualitätsprüfung, Ergebnisse der MLP-eine Übersicht.

2014a; 13-14.

Anonym: Landeskontrollverband Berlin-Brandenburg eV Jahresbericht 2014, Milchleistungs- und Qualitätsprüfung, Ergebnisse der MLP-eine Übersicht.
2014b; 21-22; 30-31.

Anonym: Bundestierärztekammer (BTK)

Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antibakteriell wirksamen Tierarzneimitteln – mit Erläuterungen –.

Beilage zum Deutschen Tierärzteblatt 2015a; 03: 6.

Anonym, Definition Placebo und Nocebo.

Abgerufen am 26.11.2015 um 13:30 Uhr von <http://placeboforschung.de/de/definition-placebo-und-nocebo.2015b>.

Anonym, Deutscher Zentralverein homöopathischer Ärzte.

Abgerufen am 26.11.2015 um 13:40 Uhr von <https://www.dzvhae.de/homoeopathie-fuer-patienten/wie-finde-ich-einen-homoeopathischen-arzt/.2015c>.

Anonym, Deutscher Zentralverein homöopathischer Ärzte

Willkommen im Fachportal für ärztliche Homöopathie.

Abgerufen am 26.11.2015 um 13:20 Uhr von <https://www.dzvhae.de/homoeopathie-fuer-aerzte-und-fachpublikum/der-dzvhae/.2015d>.

Arbeiter, K.: Kostensenkung durch gezielte Fortpflanzung und Gesundheitsmaßnahmen.

Der praktische Tierarzt 1989; 70 (11): 38-46.

Arlt, S.; Padberg, W.; Drillich, M.; Heuwieser, W.: Efficacy of homeopathic remedies as prophylaxis of bovine endometritis.

Journal of Dairy Science 2009; 92 (10): 4945-4953.

Armengol, R.; Fraile, L.: Comparison of two treatment strategies for cows with metritis in high-risk lactating dairy cows.

Theriogenology 2015; 83 (8): 1344-1351.

Aurich, J.E.; Grunert, E.: Pathogenese und Therapie postpuerperaler Endometritiden beim Rind.

Praktischer Tierarzt, Collegium veterinarium 1996; XXVI 28-30.

Barlund, C.S.; Carruthers, T.D.; Waldner, C.L.; Palmer, C.W.: A comparison of diagnostic techniques for postpartum endometritis in dairy cattle.

Theriogenology 2008; 69 (6): 714-723.

Beecher, H.K.: The powerful placebo.

Journal of the American Medical Association 1955; 159 (17): 1602-1606.

Benedetti, F.; Amanzio, M.: The neurobiology of placebo analgesia: from endogenous opioids to cholecystokinin.

Progress in Neurobiology 1997; 52 (2): 109-125.

Benedetti, F.; Amanzio, M.: Mechanisms of the placebo response.

Pulmonary Pharmacology & Therapeutics 2013; 26 (5): 520-523.

Benedetti, F.; Amanzio, M.; Rosato, R.; Blanchard, C.: Nonopioid placebo analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors.

Nature Medicine 2011; 17 (10): 1228-1230.

Benedetti, F.; Amanzio, M.; Vighetti, S.; Asteggiano, G.: The biochemical and neuroendocrine bases of the hyperalgesic nocebo effect.

The Journal of Neuroscience 2006a; 26 (46): 12014-12022.

Benedetti, F.; Arduino, C.; Costa, S.; Vighetti, S.; Tarenzi, L.; Rainero, I.; Asteggiano, G.: Loss of expectation-related mechanisms in Alzheimer's disease makes analgesic therapies less effective.

PAIN 2006b; 121 (1-2): 133-144.

Benedetti, F.; Lanotte, M.; Lopiano, L.; Colloca, L.: When words are painful: Unraveling the mechanisms of the nocebo effect.

Neuroscience 2007; 147 (2): 260-271.

Benedetti, F.; Mayberg, H.S.; Wager, T.D.; Stohler, C.S.; Zubieta, J.-K.: Neurobiological mechanisms of the placebo effect.

The Journal of Neuroscience 2005; 25 (45): 10390-10402.

Benedetti, F.; Pollo, A.; Lopiano, L.; Lanotte, M.; Vighetti, S.; Rainero, I.: Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses.

The Journal of Neuroscience 2003; 23 (10): 4315-4323.

Berchtold, M.; Rüschi, P.: Verletzungen, Hämatome und Abszesse.

In: Grunert, E.; Arbeiter, K. (Hrsg.): Tiergeburtshilfe.

4. Auflage, Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg 1993; 243-244.

Bernateck, M.; Karst, M.; Eberhard, S.; Vivell, W.; Fischer, M.J.; Stichtenoth, D.O.: Placebothherapie.

Der Schmerz 2009; 23 (1): 47-53.

Bienenfeld, L.; Frishman, W.; Glasser, S.P.: The placebo effect in cardiovascular disease.

American Heart Journal 1996; 132 (6): 1207-1221.

Bingel, U.: Mechanismen der endogenen Schmerzmodulation am Beispiel der Placeboanalgesie.

Der Schmerz 2010; 24 (2): 122-129.

Bodem, S.H.: Bedeutung der Placebowirkung in der praktischen Arzneitherapie.

Pharmazeutische Zeitung 1994; 139 (51/52): 4493-4503.

Bondurant, R.H.: Inflammation in the bovine female reproductive tract.

Journal of Animal Science 1999; 77 Suppl. 2 101-110.

Bonnett, B.N.; Wayne Martin, S.; Meek, A.H.: Associations of clinical findings, bacteriological and histological results of endometrial biopsy with reproductive performance of postpartum dairy cows.

Preventive Veterinary Medicine 1993; 15 (2-3): 205-220.

Bostedt, H.: Zur Fertilitätslage nach Puerperalerkrankungen des Rindes.

Berliner und Münchener tierärztliche Wochenschrift 1979; 92 (3): 43-47.

Bostedt, H.: Unspezifische puerperale Infektionen und Intoxikationen.

In: Grunert, E.; Arbeiter, K. (Hrsg.): Tiergeburtshilfe.

4. Auflage, Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg 1993; 411-423.

Bourin, M.; Chenu, F.; Ripoll, N.; David, D.J.P.: A proposal of decision tree to screen putative antidepressants using forced swim and tail suspension tests.

Behavioural Brain Research 2005; 164 (2): 266-269.

Breidert, M.; Hofbauer, K.: Placebo: Misunderstandings and prejudices.

Deutsches Ärzteblatt International 2009; 106 (46): 751-755.

Bretzlaff, K.: Rationale for treatment of endometritis in the dairy cow.

The Veterinary Clinics of North America. Food animal practice 1987; 3 (3): 593-607.

Brickell, J.S.; Wathes, D.C.: A descriptive study of the survival of Holstein-Friesian heifers through to third calving on English dairy farms.

Journal of Dairy Science 2011; 94 (4): 1831-1838.

Buckalew, L.W.; Coffield, K.E.: An investigation of drug expectancy as a function of capsule color and size and preparation form.

Journal of Clinical Psychopharmacology 1982; 2 (4): 245-248.

Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz: Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG).

"Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 2. September 2015 (BGBl. I S. 1571) geändert worden ist" 2015.

Burfeind, O.; Suthar, V.S.; Voigtsberger, R.; Bonk, S.; Heuwieser, W.: Body temperature in early postpartum dairy cows.

Theriogenology 2014; 82 (1): 121-131.

Camerlink, I.; Ellinger, L.; Bakker, E.J.; Lantinga, E.A.: Homeopathy as replacement to antibiotics in the case of *Escherichia coli* diarrhoea in neonatal piglets.

Homeopathy 2010; 99 (1): 57-62.

Chantziaras, I.; Boyen, F.; Callens, B.; Dewulf, J.: Correlation between veterinary antimicrobial use and antimicrobial resistance in food-producing animals: a report on seven countries.

Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2014; 69 (3): 827-834.

Chenault, J.R.; McAllister, J.F.; Chester, S.T., Jr.; Dame, K.J.; Kausche, F.M.; Robb, E.J.: Efficacy of ceftiofur hydrochloride sterile suspension administered parenterally for the treatment of acute postpartum metritis in dairy cows.

Journal of the American Veterinary Medical Association 2004; 224 (10): 1634-1639.

Chiumia, D.; Chagunda, M.G.G.; Macrae, A.I.; Roberts, D.J.: Predisposing factors for involuntary culling in Holstein–Friesian dairy cows.

Journal of Dairy Research 2013; 80 (01): 45-50.

Clausen, J.; Albrecht, H.: Database on veterinary clinical research in homeopathy.

Homeopathy 2010; 99 (3): 189-191.

Colloca, L.; Benedetti, F.: How prior experience shapes placebo analgesia.

PAIN 2006; 124 (1-2): 126-133.

Colloca, L.; Lopiano, L.; Lanotte, M.; Benedetti, F.: Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease.

The Lancet Neurology 2004; 3 (11): 679-684.

Colloca, L.; Miller, F.G.: How placebo responses are formed: a learning perspective.

Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences 2011; 366 (1572): 1859-1869.

Colloca, L.; Sigauco, M.; Benedetti, F.: The role of learning in nocebo and placebo effects.

PAIN 2008; 136 (1–2): 211-218.

Cracknell, N.R.; Mills, D.S.: A double-blind placebo-controlled study into the efficacy of a homeopathic remedy for fear of firework noises in the dog (*Canis familiaris*).

The Veterinary Journal 2008; 177 (1): 80-88.

Curtain, C.C.; Clark, B.L.; Dufty, J.H.: The origins of the immunoglobulins in the mucous secretions of cattle.

Clinical & Experimental Immunology 1971; 8 (2): 335-344.

Darragh, M.; Booth, R.J.; Consedine, N.S.: Who responds to placebos? Considering the "placebo personality" via a transactional model.

Psychology, Health & Medicine 2014; 1-9.

de Boer, M.W.; LeBlanc, S.J.; Dubuc, J.; Meier, S.; Heuwieser, W.; Arit, S.; Gilbert, R.O.; McDougall, S.: Invited review: Systematic review of diagnostic tests for reproductive-tract infection and inflammation in dairy cows.

Journal of Dairy Science 2014; 97 (7): 3983-3999.

de Craen, A.J.; Roos, P.J.; Leonard de Vries, A.; Kleijnen, J.: Effect of colour of drugs: systematic review of perceived effect of drugs and of their effectiveness.

BMJ : British Medical Journal 1996; 313 (7072): 1624-1626.

de Kruif, A.: Verletzungen und Lageveränderungen.

In: Grunert, E.; de Kruif, A. (Hrsg.): Fertilitätsstörungen beim weiblichen Rind.

3. Auflage, Parey Buchverlag, Berlin 1999; 215-217, 226-227.

de la Fuente-Fernández, R.; Ruth, T.J.; Sossi, V.; Schulzer, M.; Calne, D.B.; Stoessl, A.J.: Expectation and dopamine release: Mechanism of the placebo effect in parkinson's disease.

Science 2001; 293 (5532): 1164-1166.

de Sombre, S.: Homöopathische Arzneimittel 2014 Bekanntheit, Verwendung und Image.

Institut für Demoskopie Allensbach.

Abgerufen am 23.11.2015 um 07:30 Uhr von

https://www.bah-bonn.de/bah/?type=565&file=redakteur_filesystem%2Fpublic%2F

Ergebnisse_Allensbach_deSombre.pdf.

Bonn,2014.

de Verdier, K.; Öhagen, P.; Alenius, S.: No effect of a homeopathic preparation on neonatal calf diarrhoea in a randomised double-blind, placebo-controlled clinical trial.

Acta Veterinaria Scandinavica 2003; 44 (2): 97-101.

Deiser, R.: Vorwort zur 1. Auflage.

In: MVS Medizinverlage Stuttgart (Hrsg.): Taschen-Repertorium der homöopathischen Tiermedizin.

3. Auflage, Sonntag Verlag, Stuttgart 2008; V.

Deutsche Homöopathische Arzneibuchkommission: Homöopathisches Arzneibuch. Amtliche Ausgabe.

Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2014.

Di Blasi, Z.; Harkness, E.; Ernst, E.; Georgiou, A.; Kleijnen, J.: Influence of context effects on health outcomes: a systematic review.

The Lancet 2001; 357 (9258): 757-762.

Drillich, M.; Beetz, O.; Pfützner, A.; Sabin, M.; Sabin, H.-J.; Heuwieser, W.: Den Schaden begrenzen – Behandlung der akuten Endometritis beim Rind.

Großtierpraxis 2002; 3 (1): 14-18.

Drillich, M.; Beetz, O.; Pfützner, A.; Sabin, M.; Sabin, H.J.; Kutzer, P.; Nattermann, H.; Heuwieser, W.: Evaluation of a systemic antibiotic treatment of toxic puerperal metritis in dairy cows.

Journal of Dairy Science 2001; 84 (9): 2010-2017.

Drillich, M.; Heuwieser, W.: Milchkühe nach der Abkalbung richtig managen.

Milchpraxis 2004a; 42 (1): 8-11.

Drillich, M.; Heuwieser, W.: Neue Ansätze zur Therapie der Nachgeburtsverhaltung beim Rind.

Der praktische Tierarzt 2004b; 85 (7): 505-508.

Drillich, M.; Mahlstedt, M.; Reichert, U.; Tenhagen, B.A.; Heuwieser, W.: Strategies to improve the therapy of retained fetal membranes in dairy cows.

Journal of Dairy Science 2006; 89 (2): 627-635.

Drillich, M.; Pfützner, A.; Sabin, H.-J.; Sabin, M.; Heuwieser, W.: Comparison of two protocols for the treatment of retained fetal membranes in dairy cattle.

Theriogenology 2003; 59 (3–4): 951-960.

Drillich, M.; Voigt, D.; Forderung, D.; Heuwieser, W.: Treatment of acute puerperal metritis with flunixin meglumine in addition to antibiotic treatment.

Journal of Dairy Science 2007; 90 (8): 3758-3763.

Eippert, F.; Bingel, U.; Schoell, E.D.; Yacubian, J.; Klingler, R.; Lorenz, J.; Büchel, C.: Activation of the opioidergic descending pain control system underlies placebo analgesia. *Neuron* 2009a; 63 (4): 533-543.

Eippert, F.; Finsterbusch, J.; Bingel, U.; Buchel, C.: Direct evidence for spinal cord involvement in placebo analgesia. *Science* 2009b; 326 (5951): 404.

Enck, P.; Benedetti, F.; Schedlowski, M.: New insights into the placebo and nocebo responses. *Neuron* 2008; 59 (2): 195-206.

Ernst, E.: Homöopathie: Argumente und Gegenargumente. *Deutsches Ärzteblatt* 1997; 94 (37): 2340-2342.

Ernst, E.: Homeopathic prophylaxis of headaches and migraine? A systematic review. *Journal of Pain and Symptom Management* 1999; 18 (5): 353-357.

Ernst, E.: A systematic review of systematic reviews of homeopathy. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2002; 54 (6): 577-582.

Ernst, E.: Homöopathie. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 2010; 160 (9-10): 256-258.

Ernst, E.: Homeopathy for insomnia and sleep-related disorders: a systematic review of randomised controlled trials. *Focus on Alternative and Complementary Therapies* 2011; 16 (3): 195-199.

Espay, A.J.; Norris, M.M.; Eliassen, J.C.; Dwivedi, A.; Smith, M.S.; Banks, C.; Allendorfer, J.B.; Lang, A.E.; Fleck, D.E.; Linke, M.J.; Szaflarski, J.P.: Placebo effect of medication cost in Parkinson disease: a randomized double-blind study. *Neurology* 2015; 84 (8): 794-802.

Europäische Kommission, Verordnung (EG) Nr. 889/2008 der Kommission vom 5. September 2008

mit Durchführungsvorschriften zur Verordnung (EG) Nr. 834/2007 des Rates über die ökologische/biologische Produktion und die Kennzeichnung von ökologischen/biologischen Erzeugnissen hinsichtlich der ökologischen/biologischen Produktion, Kennzeichnung und Kontrolle,

ABl. Nr. L 250 vom 18.09.2008.

Farhoodi, M.; Nowrouzian, I.; Hovareshti, P.; Bolourchi, M.; Nadalian, M.G.: Factors associated with rectovaginal injuries in Holstein dairy cows in a herd in Tehran, Iran.

Preventive Veterinary Medicine 2000; 46 (2): 143-148.

Faris, P.L.; Komisaruk, B.R.; Watkins, L.R.; Mayer, D.J.: Evidence for the neuropeptide cholecystokinin as an antagonist of opiate analgesia.

Science 1983; 219 (4582): 310-312.

Fields, H.L.; Levine, J.D.: Pain—Mechanisms and Management.

Western Journal of Medicine 1984; 141 (3): 347-357.

Finniss, D.G.; Kaptchuk, T.J.; Miller, F.; Benedetti, F.: Placebo effects: Biological, clinical, and ethical advances.

The Lancet 2010; 375 (9715): 686-695.

Fisher, P.; Ward, A.: Complementary medicine in Europe.

BMJ : British Medical Journal 1994; 309 (6947): 107-111.

Furmark, T.; Appel, L.; Henningsson, S.; Åhs, F.; Faria, V.; Linnman, C.; Pissiota, A.; Frans, Ö.; Bani, M.; Bettica, P.; Pich, E.M.; Jacobsson, E.; Wahlstedt, K.; Oreland, L.; Långström, B.; Eriksson, E.; Fredrikson, M.: A link between serotonin-related gene polymorphisms, amygdala activity, and placebo-induced relief from social anxiety.

The Journal of Neuroscience 2008; 28 (49): 13066-13074.

Ganchar, S.T.; Woodward, W.R.; Boucher, B.; Nutt, J.G.: Peripheral pharmacokinetics of apomorphine in humans.

Annals of Neurology 1989; 26 (2): 232-238.

Geers, A.L.; Helfer, S.G.; Kosbab, K.; Weiland, P.E.; Landry, S.J.: Reconsidering the role of personality in placebo effects: Dispositional optimism, situational expectations, and the placebo response.

Journal of Psychosomatic Research 2005; 58 (2): 121-127.

Geers, A.L.; Wellman, J.A.; Fowler, S.L.; Helfer, S.G.; France, C.R.: Dispositional optimism predicts placebo analgesia.

The Journal of Pain 2010; 11 (11): 1165-1171.

Gilbert, R.O.; Shin, S.T.; Guard, C.L.; Erb, H.N.: Incidence of endometritis and effects on reproductive performance of dairy cows.

Theriogenology 1998; 49 (1): 251.

Gilbert, R.O.; Shin, S.T.; Guard, C.L.; Erb, H.N.; Frajblat, M.: Prevalence of endometritis and its effects on reproductive performance of dairy cows.

Theriogenology 2005; 64 (9): 1879-1888.

Gliedman, L.H.; Gantt, W.H.; Teitelbaum, H.A.: Some implications of conditional reflex studies for placebo research.

The American Journal of Psychiatry 1957; 113 (12): 1103-1107.

Gnagl, B.: Klassische Homöopathie für Rinder.

Baumgartner Verlag, Übersee/Feldwies 2005a.

Gnagl, B.: Was ist Homöopathie? .

In: Klassische Homöopathie für Rinder.

Baumgartner Verlag, Übersee/Feldwies 2005b; 18-20.

Goshen, T.; Shpigel, N.Y.: Evaluation of intrauterine antibiotic treatment of clinical metritis and retained fetal membranes in dairy cows.

Theriogenology 2006; 66 (9): 2210-2218.

Grünbaum, A.: The placebo concept.

Behaviour Research and Therapy 1981; 19 (2): 157-167.

Grunert, E.: Das normale Puerperium. Rind.

In: Grunert, E.; Arbeiter, K. (Hrsg.): Tiergeburtshilfe.

4. Auflage, Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg 1993a; 105-108.

Grunert, E.: Retentio secundinarum beim Rind.

In: Grunert, E.; Arbeiter, K. (Hrsg.): Tiergeburtshilfe.

4. Auflage, Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg 1993b; 391-401.

Grunert, E.: Wunden in der Vagina und am Hymenalring.

In: Grunert, E.; Arbeiter, K. (Hrsg.): Tiergeburtshilfe.

4. Auflage, Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg 1993c; 357-359.

Grunert, E.: Zurückbleiben der Nachgeburt.

In: Grunert, E.; Arbeiter, K. (Hrsg.): Tiergeburtshilfe.

4. Auflage, Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg 1993d; 390-401.

Grunert, E.; Andresen, P.: Geburtshilfe.

In: Grunert, E. (Hrsg.): Buiatrik Band I.

5., überarbeitete und erweiterte Auflage, Verlag M. & H. Schaper, Hannover 1996; 129-190.

Guo, J.-Y.; Wang, J.-Y.; Luo, F.: Dissection of placebo analgesia in mice: the conditions for activation of opioid and non-opioid systems.

Journal of Psychopharmacology 2010; 24 (10): 1561-1567.

Guo, J.-Y.; Wang, J.-Y.; Luo, F.: Placebo analgesia in rodents: The placebo effect in animals.

In: Colloca, L.; Flaten, M.A.; Meissner, K. (Hrsg.): Placebo and pain: From bench to bedside.

Academic Press, San Diego 2013a; 15-17.

Guo, J.-Y.; Wang, J.-Y.; Luo, F.: Placebo analgesia in rodents: The pros and cons of studying placebo in the animal model.

In: Colloca, L.; Flaten, M.A.; Meissner, K. (Hrsg.): Placebo and pain: From bench to bedside.

Academic Press, San Diego 2013b; 20-22.

Guo, J.-Y.; Yuan, X.-Y.; Sui, F.; Zhang, W.-C.; Wang, J.-Y.; Luo, F.; Luo, J.: Placebo analgesia affects the behavioral despair tests and hormonal secretions in mice.

Psychopharmacology 2011; 217 (1): 83-90.

Guyatt, G.H.; Sackett, D.L.; Cook, D.J.: Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? Evidence-based medicine working group.

Journal of the American Medical Association 1993; 270 (21): 2598-2601.

Hahn, R.A.: The nocebo phenomenon: Concept, evidence, and implications for public health. Preventive Medicine 1997; 26 (5): 607-611.

Hahnemann, S.: Organon der rationellen Heilkunde.

Arnold, Dresden 1810.

Haresnape, C.: An exploration of the relationship between placebo and homeopathy and the implications for clinical trial design.

Journal of the Royal Society of Medicine Short Reports 2013; 4 (9): 2042533313490927.

Hektoen, L.: Investigations of the motivation underlying Norwegian dairy farmers' use of homoeopathy.

Veterinary Record 2004; 155 (22): 701-707.

Hektoen, L.: Review of the current involvement of homeopathy in veterinary practice and research.

Veterinary Record 2005; 157 (8): 224-229.

Hektoen, L.; Larsen, S.; Ødegaard, S.A.; Løken, T.: Comparison of homeopathy, placebo and antibiotic treatment of clinical mastitis in dairy cows – Methodological issues and results from a randomized-clinical trial.

Journal of Veterinary Medicine Series A 2004; 51 (9-10): 439-446.

Henry, J.P.: The induction of acute and chronic cardiovascular disease in animals by psychosocial stimulation.

International Journal of Psychiatry in Medicine 1975; 6 (1-2): 147-158.

Herrnstein, R.J.: Effects of scopolamine on a multiple schedule.

Journal of the Experimental Analysis of Behavior 1958; 1 (4): 351-358.

Herrnstein, R.J.: Placebo effect in the rat.
Science 1962; 138 (3541): 677-678.

Hilgers, R.-D.; Heussen, N.; Stanzel, S.: Regression zur Mitte.
In: Gressner, A.M.; Arndt, T. (Hrsg.): Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik.
2. Auflage, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2013; 1164.

Hoffmann, B.: Puerperium.
In: Grunert, E.; de Kruif, A. (Hrsg.): Fertilitätsstörungen beim weiblichen Rind.
3. Auflage, Parey Buchverlag, Berlin 1999; 23.

Horn, J.: Konzentrationen der Immunglobuline IgG1, IgG2 und IgM im peripartalen Zeitraum bei Hochleistungsmilchkühen unter Berücksichtigung der Energiebilanz sowie der Fütterung mit konjugierten Linolsäuren. Inaugural-Dissertation, Hannover 2013.

Hróbjartsson, A.: The uncontrollable placebo effect.
European Journal of Clinical Pharmacology 1996; 50 (5): 345-348.

Hróbjartsson, A.: What are the main methodological problems in the estimation of placebo effects?
Journal of Clinical Epidemiology 2002; 55 (5): 430-435.

Hróbjartsson, A.; Gøtzsche, P.C.: Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment.
New England Journal of Medicine 2001; 344 (21): 1594-1602.

Hróbjartsson, A.; Gøtzsche, P.C.: Is the placebo powerless? Update of a systematic review with 52 new randomized trials comparing placebo with no treatment.
Journal of Internal Medicine 2004; 256 (2): 91-100.

Hyland, M.E.: Using the placebo response in clinical practice.
Clinical Medicine 2003; 3 (4): 347-350.

Jacobs, J.; Jonas, W.B.; Jimenez-Perez, M.; Crothers, D.: Homeopathy for childhood diarrhea: combined results and metaanalysis from three randomized, controlled clinical trials.
The Pediatric Infectious Disease Journal 2003; 22 (3): 229-234.

Jaeger, G.T.; Larsen, S.; Moe, L.: Stratification, blinding and placebo effect in a randomized, double blind placebo-controlled clinical trial of gold bead implantation in dogs with hip dysplasia.

Acta Veterinaria Scandinavica 2005; 46 (1-2): 57-68.

Janowski, T.; Zduńczyk, S.; Mwaanga, E.S.: Combined GnRH and PGF2 α application in cows with endometritis puerperalis treated with antibiotics.

Reproduction in Domestic Animals 2001; 36 (5): 244-246.

Jeremejeva, J.; Orro, T.; Waldmann, A.; Kask, K.: Treatment of dairy cows with PGF2 α or NSAID, in combination with antibiotics, in cases of postpartum uterine inflammation.

Acta Veterinaria Scandinavica 2012; 54 (1): 45.

Jung, M.: Brunstbeobachtung - Welche Möglichkeiten bieten technische Hilfsmittel? .

In: Milchrindtag 2009 Zentrum für Gewerbeförderung Göttingen 2009.

Abgerufen am 03.07.2017 um 09:45 Uhr von http://www.rinderzucht-bb.de/fileadmin/user_upload/pdf/aktuell/Vortrag_Jung.pdf.

Jütte, R.: Hahnemann and placebo.

Homeopathy 2014; 103 (3): 208-212.

Kaiser, D.: Wiederentdeckt: ein grundlegendes Manuskript Hahnemanns.

Zeitschrift für Klassische Homöopathie 1989; 33 (3): 112-120.

Kasimanickam, R.; Duffield, T.F.; Foster, R.A.; Gartley, C.J.; Leslie, K.E.; Walton, J.S.; Johnson, W.H.: The effect of a single administration of cephapirin or cloprostenol on the reproductive performance of dairy cows with subclinical endometritis.

Theriogenology 2005; 63 (3): 818-830.

Kayne, S.; Rafferty, A.: The use of Arsenicum album 30c to complement conventional treatment of neonatal diarrhoea ('scours') in calves.

British Homoeopathic Journal 1994; 83 (4): 202-204.

Kennedy, W.P.: The nocebo reaction.

Medical World 1961; 95 203-205.

Kienle, G.S.; Kiene, H.: The powerful placebo effect: Fact or fiction?
Journal of Clinical Epidemiology 1997; 50 (12): 1311-1318.

Kirsch, I.: Are drug and placebo effects in depression additive?
Biological Psychiatry 2000; 47 (8): 733-735.

Kirsch, I.; Kong, J.; Sadler, P.; Spaeth, R.; Cook, A.; Kaptchuk, T.J.; Gollub, R.: Expectancy and conditioning in placebo analgesia: Separate or connected processes?
Psychology of Consciousness: Theory, Research, and Practice 2014; 1 (1): 51-59.

Klocke, P.; Garbe, S.; Spranger, J.; Merck, C.C.: Homöopathie statt Antibiotika: Feldstudie liefert erste Resultate.
Ökologie und Landbau 2000; 114 (2): 40-44.

Klosterhalfen, S.; Kellermann, S.; Braun, S.; Kowalski, A.; Schrauth, M.; Zipfel, S.; Enck, P.: Gender and the nocebo response following conditioning and expectancy.
Journal of Psychosomatic Research 2009; 66 (4): 323-328.

Knutti, B.; Kupfer, U.; Busato, A.: Reproductive efficiency of cows with endometritis after treatment with intrauterine infusions or prostaglandin injections, or no treatment.
Journal of Veterinary Medicine Series A 2000; 47 (10): 609-615.

Kovács, L.; Kézér, F.L.; Szenci, O.: Effect of calving process on the outcomes of delivery and postpartum health of dairy cows with unassisted and assisted calvings.
Journal of Dairy Science 2016; 99 (9): 7568-7573.

Koyama, T.; McHaffie, J.G.; Laurienti, P.J.; Coghill, R.C.: The subjective experience of pain: where expectations become reality.
Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2005; 102 (36): 12950-12955.

Krämer, H.-J.; Habermann, E.: Ein Vorlesungsversuch zur Homöopathie.
Deutsches Ärzteblatt 1997; 94 (26): 1811-1812.

Krummenacher, P.: Präfrontale Kontrolle von Erwartungen bei der Placebo-Analgesie.
Der Schmerz 2011; 25 (4): 440-443.

Kudlác, E.: Ursachen, Vorbeuge und Behandlung der Nachgeburtsverhaltung beim Rind.
Der Tierzüchter 1973; 25 (1): 15-17.

LeBlanc, S.J.: Postpartum uterine disease and dairy herd reproductive performance: A review.

The Veterinary Journal 2008; 176 (1): 102-114.

Lee, I.-S.; Lee, B.; Park, H.-J.; Olausson, H.; Enck, P.; Chae, Y.: A new animal model of placebo analgesia: involvement of the dopaminergic system in reward learning.

Scientific Reports 2015; 5 17140.

Lensch, J.: Neue Wege zur Behandlung von Geburtsverletzungen und Beckenphlegmonen beim Rind aus der Sicht eines praktischen Tierarztes.

Tierärztliche Umschau 1973; 28 (4): 170-176.

Leon, L.; Nürnberg, M.; Andersson, R.: Homöopathie in der Landwirtschaft – ein neuer Trend?

raum&zeit 2006; 143 23-25.

Leon, L.R.: Invited Review: Cytokine regulation of fever: studies using gene knockout mice.

Journal of Applied Physiology 2002; 92 (6): 2648-2655.

Leslie, A.: Ethics and practice of placebo therapy.

The American Journal of Medicine 1954; 16 (6): 854-862.

Levine, J.D.; Gordon, N.C.; Fields, H.L.: The mechanism of placebo analgesia.

The Lancet 1978; 2 (8091): 654-657.

Linde, K.; Clausius, N.; Ramirez, G.; Melchart, D.; Eitel, F.; Hedges, L.V.; Jonas, W.B.: Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials.

The Lancet 1997; 350 (9081): 834-843.

Lötsch, J.: Wem gefällt Placebo?

Der Anaesthesist 2008; 57 (5): 445-446.

Lüdtke, R.; Rutten, A.L.B.: The conclusions on the effectiveness of homeopathy highly depend on the set of analyzed trials.

Journal of Clinical Epidemiology 2008; 61 (12): 1197-1204.

Lüdtke, R.; Wiesenauer, M.: A meta-analysis of homeopathic treatment of pollinosis with *Galphimia glauca*.

Wiener Medizinische Wochenschrift 1997; 147 (14): 323-327.

Manstead, A.S.R.: Forschungsmethoden in der Sozialpsychologie. Techniken der Datenerhebung. Beobachtungsmaße.

In: Jonas, K.; Stroebe, W.; Hewstone, M. (Hrsg.): Sozialpsychologie.

5. Auflage, Springer-Verlag, Heidelberg 2007; 61.

Mathie, R.T.; Clausen, J.: Veterinary homeopathy: systematic review of medical conditions studied by randomised placebo-controlled trials.

Veterinary Record 2014; 175 (15): 373-381.

Mathie, R.T.; Clausen, J.: Veterinary homeopathy: meta-analysis of randomised placebo-controlled trials.

Homeopathy 2015a; 104 (1): 3-8.

Mathie, R.T.; Clausen, J.: Veterinary homeopathy: Systematic review of medical conditions studied by randomised trials controlled by other than placebo.

BMC Veterinary Research 2015b; 11 236.

Mathie, R.T.; Lloyd, S.M.; Legg, L.A.; Clausen, J.; Moss, S.; Davidson, J.R.T.; Ford, I.: Randomised placebo-controlled trials of individualised homeopathic treatment: systematic review and meta-analysis.

Systematic Reviews 2014; 3 142.

McLaughlin, C.L.; Stanisiewski, E.; Lucas, M.J.; Cornell, C.P.; Watkins, J.; Bryson, L.; Tena, J.K.S.; Hallberg, J.; Chenault, J.R.: Evaluation of two doses of ceftiofur crystalline free acid sterile suspension for treatment of metritis in lactating dairy cows.

Journal of Dairy Science 2012; 95 (8): 4363-4371.

McLaughlin, C.L.; Stanisiewski, E.P.; Risco, C.A.; Santos, J.E.P.; Dahl, G.E.; Chebel, R.C.; LaGrow, C.; Daugherty, C.; Bryson, L.; Weigel, D.; Hallberg, J.; Lucas, M.J.: Evaluation of ceftiofur crystalline free acid sterile suspension for control of metritis in high-risk lactating dairy cows.

Theriogenology 2013; 79 (4): 725-734.

McMillan, F.D.: The placebo effect in animals.

Journal of the American Veterinary Medical Association 1999; 215 (7): 992-999.

McNabb, C.T.; White, M.M.; Harris, A.L.; Fuchs, P.N.: The elusive rat model of conditioned placebo analgesia.

PAIN 2014; 155 (10): 2022-2032.

McQuay, H.J.; Moore, R.A.: Placebo.

Postgraduate Medical Journal 2005; 81 (953): 155-160.

Messier, S.; Higgins, R.; Couture, Y.; Morin, M.: Comparison of swabbing and biopsy for studying the flora of the bovine uterus.

The Canadian Veterinary Journal 1984; 25 (7): 283-288.

Mikuschka, E.: Grenzen, Kontra-Indikationen und Schwierigkeiten der Homöopathie.

In: Schmidt, A. (Hrsg.): Grundkurs in klassischer Homöopathie für Tierärzte.

3., erweiterte Auflage, Sonntag Verlag, Stuttgart 2003; 157-162.

Muñana, K.R.; Zhang, D.; Patterson, E.E.: Placebo effect in canine epilepsy trials.

Journal of Veterinary Internal Medicine 2010; 24 (1): 166-170.

Muthén, B.; Brown, H.C.: Estimating drug effects in the presence of placebo response: Causal inference using growth mixture modeling.

Statistics in Medicine 2009; 28 (27): 3363-3385.

Noakes, D.E.; Till, D.; Smith, G.R.: Bovine uterine flora post partum: a comparison of swabbing and biopsy.

Veterinary Record 1989; 124 (21): 563-564.

Nolan, T.A.; Price, D.D.; Caudle, R.; Murphy, N.P.; Neubert, J.K.: Placebo-induced analgesia in an operant pain model in rats.

PAIN 2012; 153 (10): 2009-2016.

Nordlund, K.V.; Cook, N.B.: Using herd records to monitor transition cow survival, productivity, and health.

Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice 2004; 20 (3): 627-649.

Oeltjenbruns, J.; Schäfer, M.: Klinische Bedeutung des Placeboeffektes.

Der Anaesthesist 2008; 57 (5): 447-463.

Ordell, A.; Unnerstad, H.E.; Nyman, A.; Gustafsson, H.; Båge, R.: A longitudinal cohort study of acute puerperal metritis cases in Swedish dairy cows.

Acta Veterinaria Scandinavica 2016; 58 (1): 79.

Orjales, I.; López-Alonso, M.; Rodríguez-Bermúdez, R.; Rey-Crespo, F.; Villar, A.; Miranda, M.: Use of homeopathy in organic dairy farming in Spain.

Homeopathy 2016; 105 (1): 102-108.

Padberg, W.: Untersuchungen zur Wirksamkeit biologischer Arzneimittel zur Endometritisprophylaxe beim Rind. Inaugural-Dissertation, Berlin 2008.

Palenik, T.; Dolezel, R.; Kratochvil, J.; Cech, S.; Zajic, J.; Jan, Z.; Vyskocil, M.: Evaluation of rectal temperature in diagnosis of puerperal metritis in dairy cows.

Veterinarni Medicina 2009; 54 (4): 149-155.

Papakostas, G.I.; Fava, M.: Does the probability of receiving placebo influence clinical trial outcome? A meta-regression of double-blind, randomized clinical trials in MDD.

European Neuropsychopharmacology 2009; 19 (1): 34-40.

Pavlov, I.P.: Conditioned reflexes.

London, Oxford Press 1927; 23-78.

Peciña, M.; Bohnert, A.B.; Sikora, M.; et al.: Association between placebo-activated neural systems and antidepressant responses: Neurochemistry of placebo effects in major depression.

JAMA Psychiatry 2015; 72 (11): 1087-1094.

Pertwee, R.G.: Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors.
Pharmacology & Therapeutics 1997; 74 (2): 129-180.

Pertwee, R.G.: Cannabinoid receptors and pain.
Progress in Neurobiology 2001; 63 (5): 569-611.

Petrovic, P.; Kalso, E.; Petersson, K.M.; Andersson, J.; Fransson, P.; Ingvar, M.: A prefrontal non-opioid mechanism in placebo analgesia.
PAIN 2010; 150 (1): 59-65.

Petrovic, P.; Kalso, E.; Petersson, K.M.; Ingvar, M.: Placebo and opioid analgesia-- imaging a shared neuronal network.
Science 2002; 295 (5560): 1737-1740.

Pihl, R.O.; Altman, J.: An experimental analysis of the placebo effect.
The Journal of Clinical Pharmacology and New Drugs 1971; 11 (2): 91-95.

Pollo, A.; Amanzio, M.; Arslanian, A.; Casadio, C.; Maggi, G.; Benedetti, F.: Response expectancies in placebo analgesia and their clinical relevance.
PAIN 2001; 93 (1): 77-84.

Pollo, A.; Torre, E.; Lopiano, L.; Rizzone, M.; Lanotte, M.; Cavanna, A.; Bergamasco, B.; Benedetti, F.: Expectation modulates the response to subthalamic nucleus stimulation in Parkinsonian patients.
Neuroreport 2002; 13 (11): 1383-1386.

Porsolt, R.D.; Bertin, A.; Jalfre, M.: Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants.
Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie 1977; 229 (2): 327-336.

Rehorst, S.: Rinderkrankheiten homöopathisch behandeln?
top agrar 2001; 12 18-22.

Risco, C.A.; Hernandez, J.: Comparison of ceftiofur hydrochloride and estradiol cypionate for metritis prevention and reproductive performance in dairy cows affected with retained fetal membranes.

Theriogenology 2003; 60 (1): 47-58.

Röhrig, B.; Prel, J.-B.d.; Wachtlin, D.; Blettner, M.: Studientypen in der medizinischen Forschung.

Deutsches Ärzteblatt International 2009; 106 (15): 262-268.

Sackett, D.L.; Rosenberg, W.M.; Gray, J.A.; Haynes, R.B.; Richardson, W.S.: Evidence based medicine: what it is and what it isn't.

BMJ : British Medical Journal 1996; 312 (7023): 71-72.

Sawamoto, N.; Honda, M.; Okada, T.; Hanakawa, T.; Kanda, M.; Fukuyama, H.; Konishi, J.; Shibasaki, H.: Expectation of pain enhances responses to nonpainful somatosensory stimulation in the anterior cingulate cortex and parietal operculum/posterior insula: an event-related functional magnetic resonance imaging study.

The Journal of Neuroscience 2000; 20 (19): 7438-7445.

Schedlowski, M.; Rief, W.; Enck, P.: Placebo- und Noceboeffekte: Die große Herausforderung für die Verhaltenswissenschaften in der Medizin.

Zeitschrift für Medizinische Psychologie 2010; 19 (3-4): 107-109.

Schmidt, A.: Wirkungsweise homöopathischer Arzneien-Homöopathische Verschlimmerung.

In: Schmidt, A. (Hrsg.): Grundkurs in klassischer Homöopathie für Tierärzte.

Sonntag Verlag, Stuttgart 2003; 41-47.

Schmidt, J.M.: Grundlagen und Entwicklungen in der Homöopathie.

Deutsche Medizinische Wochenschrift 1993; 118 (29/30): 1085-1090.

Schmidt, J.M.: Geschichte der Homöopathie.

In: Bitschnau, M.; Drähne, A. (Hrsg.): Homöopathie in der Frauenheilkunde.

1. Auflage, Urban & Fischer Verlag, München 2007; 15-21.

Schneider, M.d.P.; Strandberg, E.; Emanuelson, U.; Grandinson, K.; Roth, A.: The effect of veterinary-treated clinical mastitis and pregnancy status on culling in Swedish dairy cows.

Preventive Veterinary Medicine 2007; 80 (2-3): 179-192.

Schüppel, R.; Schlich, T.: Die Verbreitung der Homöopathie unter Ärzten in Deutschland.
Forschende Komplementärmedizin 1994; 1 (4): 177-183.

Scott, D.J.; Stohler, C.S.; Egnatuk, C.M.; Wang, H.; Koeppe, R.A.; Zubieta, J.: Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses.
Archives of General Psychiatry 2008; 65 (2): 220-231.

Scriba, P.C.: Placeboaspekte der Arzt-Patienten-Beziehung.
Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 2012; 55 (9): 1113-1117.

Searcy, R.; Reyes, O.; Guajardo, G.: Control of subclinical bovine mastitis.
British Homoeopathic Journal 1995; 84 (2): 67-70.

Seegers, H.; Beaudeau, F.; Fourichon, C.; Bareille, N.: Reasons for culling in French Holstein cows.
Preventive Veterinary Medicine 1998; 36 (4): 257-271.

Shang, A.; Huwiler-Müntener, K.; Nartey, L.; Jüni, P.; Dörig, S.; Sterne, J.A.C.; Pewsner, D.; Egger, M.: Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homoeopathy and allopathy.
The Lancet 2005; 366 (9487): 726-732.

Shapiro, A.K.: Etiological factors in placebo effect.
Journal of the American Medical Association 1964a; 187 (10): 712-714.

Shapiro, A.K.: Factors contributing to the placebo effect. Their implications for psychotherapy.
American Journal of Psychotherapy 1964b; 18 Suppl. 1:73-88.

Shapiro, A.K.; Morris, L.A.: The placebo effect in medical and psychological therapies.
In: Garfield, S.L.; Bergin, A.E. (Hrsg.): Handbook of psychotherapy and behavior change: an empirical analysis.
2. Auflage, Wiley, New York 1978; 371.

Shapiro, A.K.; Struening, E.: Defensiveness in the definition of placebo.
Comprehensive Psychiatry 1973; 14 (2): 107-120.

Sheldon, I.M.: The postpartum uterus.
Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice 2004; 20 (3): 569-591.

Sheldon, I.M.; Cronin, J.; Goetze, L.; Donofrio, G.; Schuberth, H.-J.: Defining postpartum uterine disease and the mechanisms of infection and immunity in the female reproductive tract in cattle.
Biology of Reproduction 2009; 81 (6): 1025-1032.

Sheldon, I.M.; Lewis, G.S.; LeBlanc, S.; Gilbert, R.O.: Defining postpartum uterine disease in cattle.
Theriogenology 2006; 65 (8): 1516-1530.

Sheldon, I.M.; Rycroft, A.N.; Zhou, C.: Association between postpartum pyrexia and uterine bacterial infection in dairy cattle.
Veterinary Record 2004; 154 (10): 289-293.

Sibbald, B.; Roland, M.: Understanding controlled trials. Why are randomised controlled trials important?
BMJ : British Medical Journal 1998; 316 (7126): 201.

Simpson, S.H.; Eurich, D.T.; Majumdar, S.R.; Padwal, R.S.; Tsuyuki, R.T.; Varney, J.; Johnson, J.A.: A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality.
BMJ : British Medical Journal 2006; 333 (7557): 15-15.

Smith, B.I.; Risco, C.A.: Management of periparturient disorders in dairy cattle.
Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice 2005; 21 (2): 503-521.

Sterne, J.A.C.; Egger, M.; Smith, G.D.: Investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis.
BMJ : British Medical Journal 2001; 323 (7304): 101-105.

Steru, L.; Chermat, R.; Thierry, B.; Simon, P.: The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice.

Psychopharmacology (Berl) 1985; 85 (3): 367-370.

Stevenson, M.A.; Lean, I.J.: Descriptive epidemiological study on culling and deaths in eight dairy herds.

Australian Veterinary Journal 1998; 76 (7): 482-488.

Striezel, A.: Homeopathy as part of health management on organic farms In: Positive health: preventive measures and alternative strategies

Proceedings of the Fifth NAHWOA Workshop RØdding, Denmark 2002; 19-25.

Suthar, V.; Burfeind, O.; Bonk, S.; Voigtsberger, R.; Keane, C.; Heuwieser, W.: Factors associated with body temperature of healthy Holstein dairy cows during the first 10 days in milk.

Journal of Dairy Research 2012; 79 (02): 135-142.

Szabo, B.: Funktion des neuronalen Cannabinoidrezeptors.

Biospektrum 2010; 16 (4): 398-400.

Toni, F.; Vincenti, L.; Ricci, A.; Schukken, Y.H.: Postpartum uterine diseases and their impacts on conception and days open in dairy herds in Italy.

Theriogenology 2015; 84 (7): 1206-1214.

Trojan, J.; Flor, H.; Lotze, M.: Schmerzerleben.

neuroreha 2015; 7 (1): 16-20.

Turner, J.A.; Deyo, R.A.; Loeser, J.D.; Von Korff, M.; Fordyce, W.E.: The importance of placebo effects in pain treatment and research.

Journal of the American Medical Association 1994; 271 (20): 1609-1614.

van Die, M.D.; Bone, K.M.; Burger, H.G.; Teede, H.J.: Are we drawing the right conclusions from randomised placebo-controlled trials? A post-hoc analysis of data from a randomised controlled trial.

BMC Medical Research Methodology 2009; 9 41.

van Werven, T.; Schukken, Y.H.; Lloyd, J.; Brand, A.; Heeringa, H.T.; Shea, M.: The effects of duration of retained placenta on reproduction, milk production, postpartum disease and culling rate.

Theriogenology 1992; 37 (6): 1191-1203.

Vieira, A.R.; Collignon, P.; Aarestrup, F.M.; McEwen, S.A.; Hendriksen Rene, S.; Hald, T.; Wegener, H.C.: Association between antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolates from food animals and blood stream isolates from humans in Europe: an ecological study.

Foodborne Pathogens and Disease 2011; 8 (12): 1295-1301.

Voudouris, N.J.; Peck, C.L.; Coleman, G.: Conditioned placebo responses.

Journal of Personality and Social Psychology 1985; 48 (1): 47-53.

Waber, R.L.; Shiv, B.; Carmon, Z.; Ariely, D.: Commercial features of placebo and therapeutic efficacy.

Journal of the American Medical Association 2008; 299 (9): 1016-1017.

Wager, T.D.; Roy, M.: Separate mechanisms for placebo and opiate analgesia?

PAIN 2010; 150 (1): 8-9.

Wager, T.D.; Scott, D.J.; Zubieta, J.-K.: Placebo effects on human μ -opioid activity during pain.

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2007; 104 (26): 11056-11061.

Wagner, S.A.; Schimek, D.E.; Cheng, F.C.: Body temperature and white blood cell count in postpartum dairy cows.

Bovine Practitioner 2008; 42 (1): 18-26.

Watkins, L.R.; Kinscheck, I.B.; Mayer, D.J.: Potentiation of opiate analgesia and apparent reversal of morphine tolerance by proglumide.

Science 1984; 224 (4647): 395-396.

Weihrauch, T.R.: Plazebowirkungen und -nebenwirkungen in klinischen Studien.

Medizinische Klinik 1999; 94 (3): 173-181.

Weimer, K.; Horing, B.; Klosterhalfen, S.; Enck, P.: Placeboresponse.
Der Schmerz 2011; 25 (3): 325-335.

Wenz, J.R.; Moore, D.A.; Kasimanickam, R.: Factors associated with the rectal temperature of Holstein dairy cows during the first 10 days in milk.
Journal of Dairy Science 2011; 94 (4): 1864-1872.

Werner, C.; Sobiraj, A.; Sundrum, A.: Efficacy of homeopathic and antibiotic treatment strategies in cases of mild and moderate bovine clinical mastitis.
Journal of Dairy Research 2010; 77 (4): 460-467.

Wiedemann, G.; Thor-Wiedemann, S.: Placebo? – Über die reproduzierbar nachweisbaren Wirkungen von Placebos.
Deutsche Medizinische Wochenschrift 1988; 113 (21): 871-873.

Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer: Stellungnahme des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer "Placebo in der Medizin".
Deutsches Ärzteblatt 2010; 107 (28-29): 1417-1421.

Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer: Placebo in der Medizin.
Deutscher Ärzte-Verlag, Köln 2011.

Zhang, R.-R.; Zhang, W.-C.; Wang, J.-Y.; Guo, J.-Y.: The opioid placebo analgesia is mediated exclusively through μ -opioid receptor in rat.
The International Journal of Neuropsychopharmacology 2013; 16 (04): 849-856.

Zhang, W.; Luo, J.: The transferable placebo effect from pain to emotion: changes in behavior and EEG activity.
Psychophysiology 2009; 46 (3): 626-634.

Zubieta, J.-K.; Bueller, J.A.; Jackson, L.R.; Scott, D.J.; Xu, Y.; Koeppe, R.A.; Nichols, T.E.; Stohler, C.S.: Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on μ -opioid receptors.
The Journal of Neuroscience 2005; 25 (34): 7754-7762.

Zubieta, J.K.; Stohler, C.S.: Neurobiological mechanisms of placebo responses.
Annals of the New York Academy of Sciences 2009; 1156 198-210.

10 Anhang

Tabelle 43: Anzahl der Vorerkrankungen und Gewicht des Kalbes [kg] der Studientiere

	Verumgruppe				Placebogruppe				Kontrollgruppe				p-Wert	
	n	25 %- Perzentil	Median	75 %- Perzentil	n	25 %- Perzentil	Median	75 %- Perzentil	n	25 %- Perzentil	Median	75 %- Perzentil	V-P	V-P-Ko
Anzahl Erkrankungen in der Vorlaktation/ der Erstkalbinnen	292	1	2	3	300	1	1	2	68	0	1	2	0,033	0,013
Kalbeverlauf- Gewicht des Kalbes [kg]	273	40	43	47	283	40	43	46	65	40	43	46	0,263	0,486

Veröffentlichungen

Vortrag

5. Jahrestagung der DVG-Fachgruppe Deutsche bueiatriische Gesellschaft (DbG)

DVG Vet-Congress, Berlin, 12.-15.11.2015

Simons, J., Staufenbiel, R., Pieper, L.

„Wirksamkeit von Homöopathie bei der Behandlung von Puerperalstörungen bei Milchkühen“

Poster

DACH Epidemiologietagung: Veterinärepidemiologie 3.0 Komplexe Probleme – einfache Antworten? Berlin, 02.-04.09.2015

Simons, J., Staufenbiel, R., Pieper, L.

„Klinische Studie zur homöopathischen Behandlung von Puerperalstörungen bei Milchrindern“

11. Berlin-Brandenburgischer Rindertag, Berlin, 07.-08.10.2016

Simons, J., Staufenbiel, R., Pieper, L.

„Klinische Studie zur homöopathischen Behandlung von Puerperalstörungen bei Milchrindern“

11 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. R. Staufenbiel für die Überlassung des Themas, das mir entgegengebrachte Vertrauen und die immerwährende Unterstützung bei der Erstellung der Arbeit bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Laura Pieper für die jederzeitige Ansprechbarkeit und gewährte Hilfe bei allen Fragen und Problemen im Zusammenhang mit dieser Arbeit. Auch für die stetige Ermunterung zur intensiven Weiterarbeit möchte ich mich bedanken.

Ich danke meiner Kommilitonin Frau Dr. Fanny Ebert für die vertrauensvolle Zusammenarbeit während der Datenerhebung.

Außerdem möchte ich mich bei allen Betriebsmitarbeitern und -mitarbeiterinnen des Untersuchungsbetriebes für die freundliche Zusammenarbeit bedanken.

Ich danke Christopher Koch für den „Einführungskurs Excel“.

Besonders möchte ich mich bei meinem Freund Jörg Steffens für die moralische Unterstützung während der Erstellung dieser Arbeit bedanken.

Mein herzlicher Dank gilt meinen Eltern für den immerwährenden Beistand in allen Bereichen. Danke, dass ihr mich jederzeit bei meinen beruflichen, aber auch persönlichen Zielen unterstützt habt. Ohne euch wären die Erfüllung meines Berufswunsches und die Anfertigung dieser Arbeit niemals möglich gewesen.

12 Selbstständigkeitserklärung

Hiermit bestätige ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt habe. Ich versichere, dass ich ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfen in Anspruch genommen habe.

Berlin, den 05.07.2018

Julia Simons



9 783863 879730

mbvberlin mensch und buch verlag

49,90 Euro | ISBN: 978-3-86387-973-0