UNIKASSEL
VERSITÄT

Vergleich homöopathischer und chemotherapeutischer Behandlungsstrategien am Beispiel der Mastitis

Projekt-Nr. 00 HS 028

Schlussbericht

Projektleiter: Prof. Dr. med. vet. A. Sundrum

Durchführung: Tierärztin Christina Werner

FG Tierernährung und Tiergesundheit
FB Ökologische Agrarwissenschaft
Universität Kassel
Nordbahnhofstraße 1a
37213 Witzenhausen

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis 4
Abbildungsverzeichnis 5
Abkürzungsverzeichnis 6

1. Ziele und Aufgabenstellung des Projekts 7
1.1 Planung und Ablauf des Projekts 8
1.1.2 Vorversuchsphase 9
1.1.3 Hauptversuchsphase 10
1.1.4 Auswertung der Ergebnisse und Berichtsabfassung 11
1.2 Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde 11
1.2.1 Eutergesundheit in der ökologischen Milchviehhaltung 11
1.2.2 Das chemotherapeutische Behandlungsverfahren 15
1.2.3 Das homöopathische Behandlungsverfahren 18
1.2.4 Beurteilungskriterien 24
1.2.5 Heilungsraten von klinischen Mastitiden nach Anwendung verschiedener Therapiemethoden 25
1.2.6 Aspekte der Wirtschaftlichkeit 27

2. Tiere, Material und Methoden 28
2.1 Erfassung des Status quo auf den Projektbetrieben 28
2.2 Identifikation der Mastitiden 31
2.3 Ein- und Ausschlusskriterien 32
2.4 Verblindung 32
2.5 Befunderhebungen 33
2.6 Behandlungsmethoden 34
2.7 Behandlungsgruppenwechsel 36
2.8 Zeitpunkte der Überprüfung des Behandlungserfolges 37
2.9 Überprüfung der Mittelwahl 37
2.10 Laboruntersuchungen 37
2.10.1 Zytobakteriologische Untersuchung der Milchproben 37
2.10.2 Empfindlichkeitsprüfung 39
2.10.3 Differenzierung der Äskulin-positiven Streptokokken 39
2.10.3.1 Biochemische Differenzierung 39
2.10.3.2 Molekularbiologische Differenzierung mittels PCR 40
2.11 Begriffserklärungen 41
2.12 Statistische Methoden 41

3 Ergebnisse
3.1 Ergebnisse des Vorversuchs....43
3.2 Ergebnisse des Hauptversuchs....43
3.2.1 Randomisation....46
3.2.2 Gruppenwechsel....46
3.2.3 Bakteriologische Untersuchung....50
3.2.4 Klinische Befundentwicklung....51
3.2.5 Bakteriologische Befundentwicklung....54
3.2.5.1 Bakteriologische Befundentwicklung der Gruppenwechsler....56
3.2.5.2 Bakteriologische Befundentwicklung der unspezifisch klinischen Mastitiden....56
3.2.6 Zytologische Befundentwicklung....57
3.2.7 Vollständige Heilung....59
3.2.7.1 Vollständige Heilung der Gruppenwechsler....60
3.2.8 Befundentwicklung der mit Streptokokken infizierten Euterviertel....61
3.2.9 Gesamtkostenschätzung der beiden Behandlungsverfahren....61
3.3 Voraussichtlicher Nutzen und Verwertbarkeit der Ergebnisse....63

4 Zusammenfassung....66

5 Gegenüberstellung der ursprünglich geplanten zu den tatsächlich erreichten Zielen....68

6 Literaturverzeichnis....69
7 **Anhang....77**
A1 Entscheidungsbaum zur homöopathischen Mittelfindung inkl. Repertorisationsbogen
A2 Untersuchungen zur Wirksamkeit verschiedener Wirkstoffe und Behandlungsverfahren im Rahmen der konventionellen Mastitistherapie
A3 Häufig verwendete Mastitismittel der Veterinärhomöopathie
A4 Heilungsraten der in Tabelle 1.2 und 1.3 dargestellten Forschungsarbeiten zur Mastitistherapie
A5 Modifizierter Rosenberger-Score zur Erhebung des Palpationsbefundes und adspektorischen Milchbefundes
A6 Plan zur Entnahme von Milchproben
A7 Angewandte Homöopathika zur Mastitistherapie
A8 Vortrag (IAVH- Kongress 2004) zur Ergebnispräsentation der Heilungsraten subklinischer Mastitiden nach homöopathischer Behandlung
A9 Anzahl der Gruppenwechsler der verschiedenen Behandlungsmethoden an

den verschiedenen Untersuchungstagen sowie die Unterteilung der behandelten Mastitisfälle und der Gruppenwechsler nach Vorliegen eines positiven bakteriologischen Befundes (BU+/-) am Erkrankungstag

A10 Bakteriologische Befundentwicklung der unspezifisch klinischen Mastitiden; Einzeltierdarstellung

A11 Bakteriologische Befundentwicklungen der mit Streptokokken infizierten Euterviertel; Einzeltierdarstellung

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1 Übersicht der zeitlichen Abfolge der Arbeitsschritte.....**9**

Tabelle 1.2 Forschungsarbeiten zur konventionellen Behandlung der bovinen klinischen Mastitis unter Einbeziehung von Kontrollgruppen..... **17**

Tabelle 1.3 Klinische Kontrollstudien zur homöopathischen Behandlung der bovinen klinischen Mastitis..... **23**

Tabelle 2.1 Übersicht über Aufstallungsform, Melktechnik und –hygiene auf den Versuchsbetrieben.....**30**

Tabelle 3.1 Anzahl aller behandelten Euterviertel in der Hauptversuchsphase, aufgeteilt in die Behandlungsgruppen und die landwirtschaftlichen Betriebe und prozentuale Angaben bezogen auf die Gruppengesamtheit **44**

Tabelle 3.2 Durchschnittliche Laktationszahl der Versuchstiere in den Behandlungsgruppen..... **44**

Tabelle 3.3 Durchschnittlicher Erkrankungstag post partum im Laktationsverlauf der Versuchstiere in den Behandlungsgruppen.....**45**

Tabelle 3.4 Einteilung der behandelten Euterviertel nach positivem Keimbefund am Erkrankungstag in den einzelnen Behandlungsgruppen..... **46**

Tabelle 3.5 Berechnung der Abhängigkeiten der Verteilung in die Behandlungsgruppen von den angegebenen Ausgangsbedingungen..... **46**

Tabelle 3.6 Anzahl der Gruppenwechsler in den verschiedenen Behandlungsgruppen **47**

Tabelle 3.7 Durchschnittlicher Zeitpunkt (Tag p.p.) des Therapiewechsels..... **48**

Tabelle 3.8 Anzahl der Gruppenwechsler und Art der nachfolgenden Behandlungsmethode.....**48**

Tabelle 3.9 Palpationsbefunde der erkrankten Euterviertel mit bzw. ohne Gruppenwechsel am Erkrankungstag..... **49**

Tabelle 3.10 Adspektorische Milchbefunde der erkrankten Euterviertel mit bzw. ohne Gruppenwechsel am Erkrankungstag..... **49**

Tabelle 3.11 Ergebnisse der biochemischen Differenzierung Äskulin- positiver Streptokokken..... **51**

Tabelle 3.12 Mittelwerte und Standardabweichungen der Palpationsbefunde der am Erkrankungstag bakteriologisch negativen Mastitiden, unterteilt nach Behandlungsverfahren und Untersuchungszeitpunkt **52**

Tabelle 3.13 Mittelwerte und Standardabweichungen der Palpationsbefunde der am Erkrankungstag bakteriologisch positiven Mastitiden, unterteilt nach Behandlungsverfahren und Untersuchungszeitpunkt **53**

Tabelle 3.14 Mittelwerte und Standardabweichungen der adspektorischen Milchbefunde der am Erkrankungstag bakteriologisch negativen Mastitiden, unterteilt nach Behandlungsverfahren und Untersuchungszeitpunkt **54**

Tabelle 3.15 Mittelwerte und Standardabweichungen der adspektorischen Milchbefunde der am Erkrankungstag bakteriologisch positiven Mastitiden, unterteilt nach Behandlungsverfahren und Untersuchungszeitpunkt **54**

Tabelle 3.16 Befundentwicklung der 15 Euterviertel der Kontrollgruppe, bei denen am Erkrankungstag Umweltstreptokokken nachgewiesen wurden..... **61**

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1 Status der Verblindung von Tierhalter und Therapeut im Verlauf der Erkrankung**.....32**

Abbildung 3.1 Prozentuale Verteilung der nachgewiesenen Keime am Erkrankungstag **..... 50**

Abbildung 3.2 Entwicklung des Palpationsbefundes aller behandelten Mastitiden (locf) im Verlauf des Untersuchungszeitraumes, unterteilt in die Behandlungsgruppen und nach Vorhandensein eines Keims am Erkrankungstag, unter Anwendung eines Befundschlüssels (modifiziert nach Rosenberger)**..... 52**

Abbildung 3.3 Entwicklung des adspektorischen Milchbefundes aller behandelten Mastitiden (locf) im Verlauf des Untersuchungszeitraumes, unterteilt in die Behandlungsgruppen und nach Vorhandensein eines Keims am Erkrankungstag, unter Anwendung eines Befundschlüssels (modifiziert nach Rosenberger)**..... 54**

Abbildung 3.4 Bakteriologische Befundentwicklung (%) aller am Tag 0 bakteriologisch positiven Mastitiden (locf) an den verschiedenen Untersuchungstagen, aufgeteilt nach Behandlungsmethoden**..... 55**

Abbildung 3.5 Bakteriologische Befundentwicklung (%) der behandelten Euterviertel, bei denen ein Therapiewechsel vorgenommen werden musste (Gruppenwechsler) und die am Erkrankungstag bakteriologisch positiv waren, an den verschiedenen Untersuchungstagen und differenziert nach der folgenden Behandlungsmethode**.....56**

Abbildung 3.6 Befundentwicklung der logarithmierten Zellzahlen aller behandelten Euterviertel (locf) an den verschiedenen Untersuchungstagen, aufgeteilt nach Behandlungsmethoden**..... 57**

Abbildung 3.7 Prozentualer Anteil aller behandelten Euterviertel, die an den verschiedenen Untersuchungstagen einen Zellgehalt bis 100.000/ml Milch aufwiesen, unterteilt in die drei Behandlungsgruppen**..... 58**

Abbildung 3.8 Vollständige Heilung (%) der therapierten Mastitiden inklusive der Gruppenwechsler (locf) an den verschiedenen Untersuchungstagen, aufgeteilt auf die drei Behandlungsmethoden**.....59**

Abbildung 3.9 Vollständige Heilung (%) der behandelten Euterviertel, bei denen ein Therapiewechsel vorgenommen werden musste (Gruppenwechsler), an den verschiedenen Untersuchungstagen und differenziert nach der folgenden Behandlungsmethode**.....60**

Abkürzungsverzeichnis

BLE	Bundesanstalt für Landwirtschaft und Ernährung
H	Gruppe der akuten katarrhalischen Mastitiden, die mit dem homöopathischen Behandlungsverfahren therapiert wurden
C	Gruppe der akuten katarrhalischen Mastitiden, die mit dem chemotherapeutischen Behandlungsverfahren therapiert wurden
K	Gruppe der akuten katarrhalischen Mastitiden, denen ein Placebo verabreicht wurde (Kontrollgruppe)
VAG	Viertelanfangsgemelksprobe
MLP	Milchleistungsprüfung
obB	ohne besonderen Befund
BU+/-	bakteriologische Untersuchung positiv/negativ
KNS	koagulase-negative Staphylokokken
n.s.	nicht signifikant
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
p.p.	post partum (nach der Kalbung)
locf	last observation carried forward
GWH	Gruppenwechsler der Homöopathie- zur Chemotherapie-Gruppe
GWC	Gruppenwechsler der Chemotherapie- zur Homöopathie-Gruppe
GWK_H	Gruppenwechsler der Kontroll- zur Homöopathie-Gruppe
GWK_C	Gruppenwechsler der Kontroll- zur Chemotherapie-Gruppe

1 Ziele und Aufgabenstellung des Projekts

Gesamtziel des Vorhabens

Die Anwendung von Homöopathika gewinnt sowohl in der konventionellen als auch in der Ökologischen Landwirtschaft an Bedeutung. Homöopathische Arzneimittel werden von Tierärzten und Landwirten in zunehmenden Maße eingesetzt (KRUTZINNA et al., 1996; HOVI & RODERICK, 1998; ANDERSSON & LEON, 2000). Aufgrund der Rückstandsproblematik, der Resistenzbildung und gegenläufiger Verbrauchererwartungen erscheint vielen BetriebsleiterInnen die Anwendung von Antibiotika problematisch und veranlasst sie, sich um Alternativen zu bemühen.

Eutererkrankungen stellen den am häufigsten auftretenden Krankheitskomplex in ökologisch wirtschaftenden Betrieben dar (HOVI et al., 2003). Zu ihrer Therapie werden sowohl Chemotherapeutika als auch Homöopathika angewandt (KRUTZINNA et al., 1996). In der Ökologischen Tierhaltung gilt gemäß der EG-Verordnung (Nr. 1804/1999) für die Verwendung von Tierarzneimitteln der Grundsatz, dass phytotherapeutische und homöopathische Erzeugnisse chemisch-synthetischen allopathischen Tierarzneimitteln vorzuziehen sind, sofern sie eine therapeutische Wirkung auf die betreffende Tierart und die zu behandelnde Krankheit haben (Anhang, Abschnitt 5.4a). Bislang mangelte es jedoch an qualifizierten wissenschaftlichen Nachweisen von therapeutischen Wirkungen.

Ziel des Forschungsvorhabens war es, die Wirksamkeit von homöopathischen Behandlungsmitteln in Anwendung der klassischen Homöopathie im Vergleich zu chemotherapeutischen Mitteln und zu einem Placebo bei der Behandlung akuter katarrhalischer Eutererkrankungen, die durch umweltassoziierte Erreger hervorgerufen wurden, zu prüfen. Ferner sollten die Möglichkeiten, aber auch die Grenzen der homöopathischen und der chemotherapeutischen Behandlungsverfahren aufgezeigt und Schlussfolgerungen im Hinblick auf die homöopathische Behandlung von Eutererkrankungen abgeleitet werden.

Projektrat

Die Klinische Kontrollstudie wurde durch einen Projektrat begleitet, der vor allem bei der Festlegung der Ein- und Ausschlusskriterien unterstützend tätig war. Er setzte sich aus Fachvertretern der Homöopathie und der Chemotherapie zusammen.

Zu den Mitgliedern des Projektrats gehörten:

als *auswärtige Mitglieder des Projektrates*:

Prof. Dr. Robby Andersson (Fachhochschule Osnabrück, Fachgebiet Tiergesundheit)
Dr. Klaus Fehlings (Tiergesundheitsdienst Bayern)

Prof. Dr. Jörn Hamann (Leiter des Instituts für Milchhygiene der Tierärztlichen Hochschule Hannover)

Dr. Bärbel Kloppert	(Fachtierärztin für Milchhygiene beim Regierungspräsidium Gießen und Vertreter des Eutergesundheitsdienstes Hessen)
TA Uwe Scharf	(Großtierpraktiker mit Schwerpunkt Homöopathie)
Dr. Achim Schütte	(Karl und Veronica Carstens-Stiftung und Mitglied des Internationalen Verbandes der Veterinärhomöopathie (IAVH))
Dr. Jörg Spranger	(Fachgebietsleiter Tier am Forschungsinstitut für biologischen Landbau (FIBL, Schweiz))
Dr. Andreas Striezel	(Großtierpraktiker mit Zusatzbezeichnung Homöopathie)
Dr. Wilfried Wolter	(Fachtierarzt für Milchhygiene beim Regierungspräsidium Gießen und Vertreter des Eutergesundheitsdienstes Hessen)

als Vertreter der *Bundesanstalt für Landwirtschaft und Ernährung:*
Frau Marianne Wagner

als *Versuchsansteller:*
Prof. Dr. Albert Sundrum
Dr. Christian Krutzinna
Tierärztin Christina Werner

Mit dem Projektrat wurden 4 Sitzungen während der Projektlaufzeit abgehalten. Die jeweiligen Protokolle liegen allen Beteiligten vor. Die Zusammenarbeit aller Beteiligten erfolgte nach dem Konsensprinzip, wobei immer auf eine Übereinstimmung hingewirkt wurde. Somit konnten alle Entscheidungen einstimmig getroffen werden.

Bis auf die Herren Prof. Dr. Hamann, Dr. Fehlings und Dr. Spranger blieben alle bis zum Ende des Projektes im Projektrat tätig. Diese drei Herren schieden auf eigenen Wunsch am 15. Oktober 2004 vorzeitig aus dem Projektrat aus. Herr Dr. Krutzinna schied ebenfalls vorzeitig aus Gründen eines Stellenwechsels aus. Um eine Gleichverteilung der Vertreter der Homöopathie sowie der Chemotherapie weiterhin zu gewährleisten, konnte Herr Professor Dr. Axel Sobiraj (Leiter der Ambulatorischen u. Geburtshilflichen Tierklinik der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig) für eine Tätigkeit im Rahmen des Projektrates gewonnen werden.

1.1 Planung und Ablauf des Projekts

Tatsächliche Laufzeit: 01.12.2002 bis 30.10.2005 (35 Monate); kostenneutrale Verlängerung der Auswertungsphase bis zum 31.12.2005.

Meilensteinplanung

Die Organisation des vorliegenden Projekts wird in folgender Tabelle in der Übersicht dargestellt.

Tabelle 1.1: Übersicht der zeitlichen Abfolge der Arbeitsschritte

Aufgaben	2002	Quartale 2003				Quartale 2004				Quartale 2005			
	Dez.	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Vorbereitung, Betriebsüberprüfung	X												
Vorversuchsphase		X	X										
Hauptversuchsphase				X	X	X	X	X	X	X	X		
Datenaufbereitung und Auswertung											X	X	
Berichtsabfassung, Ergebnisverbreitung												X	X

1.1.1 Vorbereitung, Betriebsüberprüfung

Das Projekt begann mit der Einarbeitung der wissenschaftlichen Mitarbeiterin in das homöopathische Behandlungsverfahren sowie in die Erstellung von Anamnesen und in die Aufstellung von chemotherapeutischen und homöopathischen Behandlungsplänen. Dies geschah in Zusammenarbeit mit dem Tierarzt Uwe Scharf, der das Projekt als homöopathischer Gutachter und Mitglied des Projektrates über die gesamte Laufzeit betreute.
Zur gleichen Zeit wurden die drei von Beginn an am Projekt teilnehmenden Milchviehbetriebe in die Konzeption des Versuchvorhabens eingeführt. Dem schloss sich eine Erhebung des Status quo auf den Betrieben in bezug auf die Eutergesundheit an. Auch wurde die Melktechnik und -hygiene auf zwei der drei Betriebe von dem Milcherzeugerberater Eckhardt Schütte aus Echem kontrolliert. Der dritte Betrieb hatte eine ähnliche Überprüfung zwei Monate zuvor von dem Hessischen Verband für Leistungs- und Qualitätsprüfungen durchführen lassen. Die Futtermittel der drei Betriebe wurden im Labor des Fachgebietes auf die Rohnährstoffe untersucht. In Zusammenarbeit mit dem Hessischen Landeslabor, Hauptsitz Gießen (früher: Staatliches Untersuchungsamt Hessen, Standort Mittelhessen) wurde die Entnahme von Viertelgemelksproben aller Tiere der Projektbetriebe geplant sowie weitere Absprachen im Hinblick auf die weitere Diagnostik der Mastitis- Milchproben getätigt.
In diese Projektphase fiel auch die Organisation und Durchführung der ersten Projektratssitzung, die am 13. Dezember 2002 in Witzenhausen stattfand.

1.1.2 Vorversuchsphase

Der Vorversuch erstreckte sich über den Zeitraum von Februar bis August 2003. Zu Beginn des Vorversuchs wurden von allen Tieren der drei von Beginn an teilnehmenden Betriebe (A-C) Viertelanfangsgemelkproben entnommen, um neben den Milchkontrolldaten auch die

zytobakteriologischen Befunde zur genaueren Beurteilung der Eutergesundheit heranziehen zu können. Für den Versuchsaufbau war relevant, welches Erregerspektrum im Tierbestand vorherrschte, insbesondere ob vorwiegend kontagiöse Mastitiserreger oder Umweltkeime vorhanden waren. Nach der Ersterhebung wurde bei zytobakteriologisch auffälligen Tieren ein Euterpalpationsbefund erhoben sowie mindestens eine weitere Probennahme durchgeführt, um subklinisch erkrankte Tiere zu identifizieren. Zur Erhebung der Anamnese wurde der Entscheidungsbaum erarbeitet, der im Anhang A1 (siehe auch Kapitel 2.5) dargestellt ist. Durch ihn wurde die Mittelfindung transparent und nachvollziehbar gestaltet. Die subklinischen Mastitiden wurden nach dem gleichen Behandlungsschema randomisiert und therapiert wie die akuten katarrhalischen Mastitiden. Es konnten 29 Kühe mit 37 akut erkrankten Vierteln und 39 Kühe mit 65 subklinisch erkrankten Vierteln in die Untersuchungen einbezogen werden. Die Behandlungen wurden in drei Varianten durchgeführt: eine homöopathische, eine chemotherapeutische sowie die Verabreichung eines Placebos als Kontrollgruppe. Die Vorversuchsphase wurde vor allem zur Einarbeitung in die homöopathische Behandlungsweise genutzt, womit ihre gehäufte Anwendung begründet war (siehe Kapitel 2.5 und Anhang A7). Die Behandlungserfolge wurden anhand von zytobakteriologischen Untersuchungen von Viertelgemelksproben an definierten Untersuchungszeitpunkten beurteilt. Die Nachuntersuchungen erfolgten an den gleichen Tagen wie im Hauptversuch (siehe Kapitel 2.8).
Von ausgesuchten Tieren der drei Betriebe wurde ein Immunkompetenzprofil erstellt, um anhand der Ergebnisse dieser Untersuchung eine weitere Möglichkeit zu prüfen, therapieresistente Tiere zu identifizieren (siehe Kapitel 2.1, S. 31). Die Auswertung der Ergebnisse des Vorversuchs diente dazu, die entgültigen Ein- bzw. Ausschlusskriterien für den Hauptversuch in der zweiten Projektratssitzung am 16. September 2003 festzulegen.

1.1.3 Hauptversuchsphase

Die Hauptversuchsphase wurde im Zeitraum von September 2003 bis August 2005 durchgeführt. Sie diente dazu, den Behandlungserfolg der drei Behandlungsverfahren Homöopathie, Chemotherapie und Verabreichung eines Placebos bei akuten katarrhalischen Mastitiden zu prüfen, die durch umweltassoziierte Erreger hervorgerufen wurden. Die Behandlungsschemata wurden aus dem Vorversuch weitgehend übernommen (siehe Kapitel 2.5). Der Behandlungserfolg wurde anhand der Ergebnisse von klinischen Euteruntersuchungen sowie von zytobakteriologischen Untersuchungen der Viertelgemelksproben an verschiedenen Untersuchungszeitpunkten beurteilt.
Während des Verlaufs des Hauptversuchs (v. a. im ersten Quartal 2004) zeigte sich, dass die Rate der Kühe, die an einer akuten katarrhalischen Mastitis erkrankten, gegenüber der Anfangssituation rückläufig war. Um der Zielsetzung des Projektes hinsichtlich einer hohen Fallzahl gerecht zu werden, wurde Anfang April 2004 der Antrag auf Einbeziehung eines weiteren Betriebes in das Forschungsvorhaben gestellt.

Ein zuerst ins Auge gefasster Großbetrieb in Thüringen mit ca. 1200 Tieren erschien zunächst gut geeignet, zeigte sich aber nach Durchführung einer Eingangsuntersuchung trotz intensiver Bemühungen von Seiten der Antragsteller am Ende nicht kooperationsbereit. Nach Rücksprache mit den Projektratsmitgliedern Frau Dr. Kloppert und Herr Dr. Wolter und der BLE wurden die Bemühungen eingestellt. Zwischenzeitlich konnten zwei Betriebe in der Nähe des Projektbetriebes A gefunden werden, die Interesse an der Projektteilnahme zeigten und frei von kontagiösen Mastitiserregern waren. Beide Betriebe verfügten über Daten einer zytobakteriologischen Bestandsuntersuchung im Laufe des letzten Jahres vom Eutergesundheitsdienst Hessen, so dass diese nicht erneut durchgeführt werden musste und das Erregerspektrum trotzdem bekannt war. Einer der beiden Betriebe konnte durch eine umfangreiche G-Streptokokken-Sanierung vor Einbeziehung in die Untersuchungen keine Mastitiden laut Einschlusskriterien vorweisen, woraufhin nur ein weiterer Betrieb in der Auswertung berücksichtigt werden konnte. Insgesamt konnten in der 2-jährigen Hauptversuchsphase 136 Kühe mit insgesamt 147 akut erkrankten Eutervierteln in die Untersuchungen einbezogen werden.

1.1.4 Auswertung der Ergebnisse und Berichtsabfassung

Die Daten wurden mit dem Auswertungsprogramm SAS 9.1 statistisch geprüft (siehe Kapitel 2.12). Die Auswertung wurde dankenswerterweise von Herrn Rainer Lüdtke (Karl- und Veronica- Carstens- Stiftung) unterstützt. Die Erkenntnisse des Vorversuchs wurden bereits auf zwei Tagungen vorgestellt. Die Ergebnisse des Hauptversuchs sollen durch eine Veröffentlichung in einer englischsprachigen Fachzeitschrift der Öffentlichkeit zugänglich gemacht werden. Sollte die homöopathische Behandlungsmethode nach Auswertung der Daten als wirksam bei katarrhalischen Mastitiden, die durch umwelt-assoziierte Erreger hervorgerufen wurden, beurteilt werden, soll aus den Ergebnissen ein Behandlungsleitfaden erstellt werden.

1.2 Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde

1.2.1 Eutergesundheit in der ökologischen Milchviehhaltung

Die Vorgaben der EG- Verordnung zur Ökologischen Tierhaltung (EWG-Nr. 1804/1999) stellen an ökologisch wirtschaftende Betriebe hohe Anforderungen bezüglich der Tiergesundheit. Dabei soll die Gesundheitsvorsorge in erster Linie durch die Wahl geeigneter Rassen, gute Tierbetreuung, hochwertiges Futter und Auslaufhaltung mit angemessenen Besatzdichten erreicht werden.

Phytotherapeutische und homöopathische Erzeugnisse sind chemisch-synthetischen und allopathischen (chemotherapeutischen) Arzneimitteln vorzuziehen, sofern sie tatsächlich eine

therapeutische Wirkung auf die betreffende Tierart und die zu behandelnde Krankheit haben; ansonsten dürfen allopathische (chemotherapeutische) Arzneimittel nur nach tierärztlicher Indikationsstellung angewendet werden. Dies erfordert im Nachgang eine Einhaltung der doppelten gesetzlich vorgeschriebenen Wartezeit.
Der präventive Einsatz chemisch-synthetischer und allopathischer Arzneimittel und Antibiotika ist verboten. Das Verbot des prophylaktischen Einsatzes von Antibiotika beim Trockenstellen erhöht die Notwendigkeit, vermehrte Aufwendungen zur Erhebung des Eutergesundheitsstatus vor dem Trockenstellen zu leisten. Bei Unterlassen einer genauen Befundung besteht ein erhöhtes Risiko für das Aufflammen von bestehenden Infektionen im Euter während der Trockenstehphase.
Alle Behandlungen mit allopathischen Arzneimitteln müssen dokumentiert werden, inklusive Diagnose, Behandlungsdauer und Wartezeit. Die Wartezeit beträgt die doppelte Zeit der auf dem Beipackzettel angegebenen Wartezeit. Wenn keine Wartezeit angegeben ist, beträgt diese mindestens 48 Stunden. Wurde ein Tier mehr als zwei allopathischen Behandlungen (max. drei Behandlungen) innerhalb eines Jahres unterzogen, verliert es seinen ökologischen Status.

Status quo der Eutergesundheit und Melkhygiene

In verschiedenen Arbeiten wurde das Mastitisgeschehen als Hauptproblem in der ökologischen Milchviehhaltung angesehen (RODERICK et al., 1996; SPRANGER, 1998; HOVI & RODERICK, 1998). In direkten Vergleichsuntersuchungen zwischen der ökologischen und der konventionellen Wirtschaftsweise befand sich die Erkrankungsrate für Mastitiden auf annähernd gleich hohem Niveau (OFFERHAUS et al., 1993, HOVI et al., 2003). Zahlreiche Untersuchungen lassen erkennen, dass die Variation bezüglich des Auftretens von Gesundheitsstörungen zwischen den Betrieben größer ist als zwischen den Produktionsmethoden (SUNDRUM et al., 2005). Dadurch tritt die Produktionsmethode als Variationsursache deutlich hinter anderen Einflussgrößen in den Hintergrund.
Eine in Großbritannien von HOVI & RODERICK (1998) durchgeführte Vergleichsstudie zwischen 16 ökologisch und 7 konventionell geführten Betrieben ermittelte ein signifikant höheres Zellzahlniveau in ökologisch wirtschaftenden Betrieben. Die Anzahl der Trockenstehermastitiden lag auf den konventionellen Betrieben bei 9,2%, hingegen auf den untersuchten ökologischen Betrieben bei 28,9%. Die Mastitisrate war in ökologischen Herden mit 36,4% jedoch niedriger als in konventionellen (48,9%). Der prozentuale Anteil von Tieren mit klinischer Mastitis (41,5% konventionell versus 39% ökologisch) befand sich in beiden Bewirtschaftungsformen auf dem selben Niveau (HOVI & RODERICK, 2000).

In einer Erhebung von FEHLINGS & DENEKE (2000), die auf 97 ökologischen und konventionellen Milchviehbetrieben vom Eutergesundheitsdienst Bayern durchgeführt wurde, traten diverse Mängel im Management zum Vorschein. Hinsichtlich der Melkhygiene wurde festgestellt, dass nur 43% der Betriebe einen Vormelkbecher benutzten und die Vormelkprobe korrekt durchführten. Zur Reinigung der Euter vor dem Melken kamen zumeist Euterlappen, Stroh, Heu, Einstreu oder Holzwolle (43%) zur Anwendung. Zur Zitzenreinigung benutzten 45% der Betriebe Einwegpapiertücher, 27,9% der Melker setzten ein wirksames Mittel zur Zitzendesinfektion nach dem Melken ein. Im Mittel waren 44% der untersuchten Kühe an Mastitis erkrankt. Die Mastitisrate in den Herden lag zwischen 6 und 86%. In 87% der Bestände wurden Melkhygiene- und Melkanlagenmängel beobachtet. Die Autoren schlussfolgerten, dass viele konventionell und ökologisch produzierende Milcherzeuger offensichtlich die Bedeutung melkhygienischer und prophylaktischer Management-maßnahmen nicht hinreichend erkannt haben und deren Einfluss auf die Eutergesundheit und auf die Milchqualität unterschätzten. Gegenüber den konventionellen Betrieben führten ökologische Milchproduzenten gewöhnlich weniger Arbeitsschritte im Sinne eines Hygieneprogramms durch.

FUNCKE et al. (2003) überprüften die Eutergesundheit auf 3 ökologisch wirtschaftenden Betrieben anhand von klinischen sowie zytobakteriologischen Untersuchungen, die im 14tägigen Abstand über einen Zeitraum von 5 Monaten durchgeführt wurden. Von insgesamt 142 untersuchten Kühen wiesen 124 (87,3%) Tiere während des Untersuchungszeitraumes mindestens einmal eine Euterentzündung auf, wobei es sich in 32% der Fälle um klinische Mastitiden handelte. Bei 84 der 124 Kühe (67,7%) konnten Bakterien nachgewiesen werden, wobei die subklinischen sowie die klinischen Mastitiden v.a. in Betrieb C durch *Staphylococcus (S.) aureus* (73,7%) verursacht wurden. Auf den beiden anderen Betrieben trat neben koagulase-negativen Staphylokokken auch *Streptococcus (S.) uberis* als Mastitis-auslösender Keim in Erscheinung. Das Zellzahlniveau (im Mittel zwischen 286.000 und 326.000 Zellen/ml Milch) war auffallend hoch.

HAYTON & BRADLEY (2004) untersuchten die Prävalenz von Mastitiserregern während der Trockenstehphase in ökologisch wirtschaftenden Betrieben in Großbritannien. Koagulase-positive Staphylokken wurden in 9,3% der erkrankten Euterviertel nachgewiesen, *S. uberis* und Enterobacteriaceae in nur 0,5 bzw. 0,2% der Fälle. Diese Resultate bestätigten die Ergebnisse von VAARST (1997) in der Hinsicht, dass in ökologischen Milchviehbetrieben die kontagiösen Erreger gegenüber den umweltassoziierten Erregern dominieren. Des Weiteren traten 34% der klinischen Mastitiden während der Trockenstehzeit und 66% in den ersten 100 Tagen nach dem Kalben auf. Dies wurde von den Autoren als Bestätigung vorhergehender Arbeiten gewertet, nach deren Ergebnissen das Trockenstellen ohne antibiotischen Schutz für eine Erhöhung der Mastitisrate in der folgenden Laktation verantwortlich zu sein scheint (SOBIRAJ, 2000; BERRY und HILLERTON, 2002). Die Ergebnisse hinsichtlich des erhöhten Zellgehaltes der Herdensammelmilch (FUNCKE et al., 2003) und den vermehrt auftretenden Neuinfektionen während der Trockenstehzeit kann nach Ansicht der Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft (DVG, 2002) mit möglicherweise vorliegenden Schwierigkeiten in der Bekämpfung insbesondere der kontagiösen Matsitiserreger auf ökologisch wirtschaftenden Milchviehbetrieben erklärt werden.

KRÖMKER & PFANNENSCHMIDT (2005) ermittelten in einer Kohortenstudie auf 25 ökologisch wirtschaftenden Betrieben in Niedersachsen eine Inzidenzrate klinischer Mastitisfälle von 45,2%. Das Erregerspektrum auf den Betrieben beschränkte sich zu 96% auf umweltassoziierte Mastitiserreger.

Therapie der Mastitis

Die Methoden zur Behandlung von Euterentzündungen auf ökologisch wirtschaftenden Betrieben wurden von verschiedenen Autoren durch die Versendung von Fragebögen bzw. Durchführung von Interviews erfasst (HOVI & RODERICK, 1998; LEON & ANDERSSON, 2003; ZWALD et al., 2004; KRÖMKER & PFANNENSCHMIDT, 2005). In der Untersuchung von HOVI & RODERICK (1998) wurden bestehende Daten über Mastitiden, deren Behandlung und Milchverluste sowie die Daten der Milchleistungsprüfung ausgewertet. Im Erfassungszeitraum traten 960 klinische Mastitiden auf. Die Euterentzündungen der konventionell geführten Betriebe wurden alle chemotherapeutisch behandelt, davon in ca. 78% der Fälle lokal unter Einsatz von Euterinjektoren. Demgegenüber kamen auf den Öko-Betrieben in 40,7% der Fälle Chemotherapeutika zur Anwendung, die zu 86% lokal verabreicht wurden. In 52,4% der Fälle wurden Homöopathika eingesetzt, die auf neun Betrieben allein oder kombiniert mit flankierenden Maßnahmen (z.B. Kaltwasserberieselung des entzündeten Euters) angewendet wurden. Nur 0,5% der Euterentzündungen auf konventionellen sowie 2,5% auf ökologischen Betrieben wurden von einem Tierarzt behandelt. Die Sperrzeit bis zur Milchlieferung inklusive der Behandlungszeit betrug auf den konventionellen Betrieben für das chemotherapeutische Behandlungsverfahren 10,4 Tage, für

das homöopathische Behandlungsverfahren auf den ökologisch geführten Betrieben 6,6 Tage. Der Einsatz von Chemotherapeutika zur Mastitisbehandlung in Bio-Betrieben führte zu einer Milchsperre von 17,5 Tagen (HOVI und RODERICK, 1998).
Die Erhebungen von LEON & ANDERSSON (2003) zeigten, dass Mastitiden auf ökologisch wirtschaftenden Betrieben zu 49% mit Homöopathika und zu 46% mit Phytotherapeutika behandelt wurden. In der Befragung von KRÖMKER & PFANNENSCHMIDT (2005) gaben die Landwirte an, Homöopathika in 33,6% und Chemotherapeutika in 29,7% der Fälle einzusetzen. 34,9% der Mastitiden erhielten entweder keine Therapie oder wurden mit Hilfe von Oxytocin- Injektionen mehrmals täglich ausgemolken bzw. mit Eutergelen eingerieben.
Als Hauptgründe für den Einsatz alternativer Behandlungsverfahren wurden bei LEON & ANDERSSON (2003) „Feststellung einer Wirksamkeit“, „keine Wartzeit“ und „keine Rückstände in tierischen Produkten“ genannt. Die Landwirte, auf deren Betrieben keine Homöopathika oder Phytotherapeutika eingesetzt wurden, begründeten dies damit, dass ihr Hoftierarzt diese Medikamente nicht einsetzt (20%) und dass es an Informationen über Mittelwahl und deren Wirksamkeit (20%) mangelt. Der Kenntnismangel der Tierärzte über Naturheilverfahren sowie die erfolglose Suche nach ausgebildeten Therapeuten wurde von 20% der befragten Landwirte als gravierendes Defizit genannt.
In der Untersuchung von ZWALD et al. (2004) wurden Chemotherapeutika von keinem der 32 befragten ökologisch wirtschaftenden Betrieben zur Mastitisbehandlung benutzt. Die Begründung dafür liefert die Öko- Verordnung der USA, die den Einsatz von Chemotherapeutika generell untersagt. Im Gegensatz dazu setzten die 99 befragten konventionellen Betriebe in knapp 80% der Mastitisfälle Antibiotika ein, 97 von ihnen stellten ihre Kühe unter Anwendung eines Antibiotika-haltigen Langzeitpräparates trocken (ZWALD et al., 2004).

1.2.2 Das chemotherapeutische Behandlungsverfahren

Behandlungsziele

Die Ziele einer Mastitistherapie bestehen nach der Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft in der Verkürzung der Mastitisdauer sowie der Verringerung der Neuinfektionsrate. Klinische Mastitisfälle sollten aus Gründen des Tierschutzes immer einer Behandlung unterzogen werden, solange der klinische Palpationsbefund einen Behandlungserfolg noch erwarten lässt (DVG, 2002). Dabei stehen ihrer Ansicht nach momentan keine hinlänglichen Alternativen zum Einsatz von Chemotherapeutika zur Verfügung.
Für HAMANN & KRÖMKER (1999) besteht die Zielsetzung einer antibiotischen Mastitistherapie in der Reduktion der Anzahl der Mastitiserreger und somit in der Steigerung der Effizienz der immunologischen Mechanismen im Sinne der Selbstheilung.

Grundsätze der chemotherapeutischen Behandlung akuter Mastitiden

Nach WENDT et al. (1994) stehen als Behandlungsmethoden die **ätiologische** Therapie, die gegen mikrobiologische Ursachen der Euterentzündung gerichtet ist, und die **unterstützende** Therapie, die die körpereigenen Abwehr- und Heilungsvorgänge unterstützt, zur Verfügung.

Für die **ätiologische** Therapie kommen Chemotherapeutika unterschiedlicher Stoffgruppen zur Anwendung. Diese zeigen allerdings erst durch das Zusammenwirken mit körpereigenen Abwehrmechanismen ihre volle Wirkung (WENDT et al., 1994). Chemotherapeutika sollten erreger-abhängig mit Berücksichtigung der Resistenzlage eingesetzt werden. Zum Beispiel stellt Penicillin als ätiologische Therapie gegen Streptokokken noch immer das Mittel der Wahl dar (PYÖRÄLÄ, 2002). WENDT et al. (1994) empfehlen zur Behandlung von akuten Mastitiden die Kombination aus intrazisternaler und parenteraler Applikation von Chemotherapeutika, wobei ein Einsatz von Präparaten mit hohem Volumen sowie mit einer schnellen Anflutungsgeschwindigkeit angezeigt ist. NICKERSON (1996) ist der Ansicht, dass bei Vorliegen von subakuten klinischen Mastitiden (Flocken ohne bzw. mit leichten Entzündungssymptomen des Euters) die alleinige intrazisternale Therapie über 3 Tage in Verbindung mit häufigerem Ausmelken ausreicht. Die Behandlung sollte mindestens noch zwei Tage über das Verschwinden der klinischen Symptome hinaus weitergeführt werden. BIGGS (2002) genügt unter der Abwägung von ökonomischen und therapeutischen Effekten bei milden akuten Mastitiden eine 3-malige Behandlung alle 12 Stunden, gefolgt von einer 2-maligen Applikation eines Medikaments alle 24 Stunden.

Zur Durchführung einer **unterstützenden Therapie** stehen der Ausmelktherapie, evtl. unterstützt durch Oxytocin- Applikationen, auch physikalische Therapieformen wie Kaltwasserberieselung, Einreibungen mittels hyperämisierenden bzw. kühlenden Salben, Breianstriche oder die osmotische Therapie unter Anwendung von z. B. Glukoselösung zur Verfügung. Ihre Bedeutung im Hinblick auf die Effektivität der ätiologischen Therapie sowie auf eine Verkürzung der Behandlungszeit wird nach Meinung von WENDT et al. (1994) häufig unterschätzt.

Wirksamkeitsnachweise der Chemotherapie

Die DVG (2002) beschreibt anhand der Ergebnisse verschiedener Autoren (nach CRAVEN, 1991; CUMMINS & McCASKEY, 1987; DODD, 1987) eine klinische und bakteriologische Spontanheilung in der Größenordnung von knapp 20% in der Laktation und 50 % in der Trockenstehphase. Diesem Resultat wird in vielen Studien durch den Verzicht auf eine Negativkontrolle bisher nur unzureichend Rechnung getragen. In Tabelle 1.2 sind die Arbeiten der zugänglichen Literatur zur Prüfung des chemotherapeutischen Behandlungsverfahrens aufgeführt, die diese Anforderung durch das Mitführen einer Kontrollgruppe erfüllten. Weitere Untersuchungen zur Wirksamkeit verschiedener Wirkstoffe und Behandlungsverfahren im Rahmen der konventionellen Mastitistherapie wurden als Anhang A2 aufgeführt. Die unterschiedlichen Stufen der Beurteilung des

Behandlungserfolges werden in Kapitel 1.2.4 (Seite 26), die Heilungsraten in Kapitel 1.2.5 (Seite 28) näher betrachtet.

In drei Untersuchungen wurde eine gänzlich unbehandelte Kontrollgruppe mitgeführt (ROBERSON et al., 2004; HILLERTON & KLIEM, 2002; CATTELL et al., 2001), wovon die ersten beiden Studien zusätzlich noch einer Gruppe direkt vor dem Milchentzug Oxytocin als unterstützende Therapie verabreichten. GUTERBOCK et al. (1993) verzichteten auf eine unbehandelte Kontrollgruppe, verglichen aber die Behandlungserfolge der Chemotherapie ebenfalls mit einer Oxytocin- unterstützten Ausmelktherapie. Zwei Autoren beschränkten sich auf die Verabreichung eines Cephalosporins (WINTER et al., 1997; WILSON et al., 1986) ohne jedwede Vergleichsgruppe.

Einzelne Forschungsarbeiten befassten sich ausschließlich mit Mastitiden, bei denen umweltassoziierte Mastitiserreger nachgewiesen wurden, davon beschränkten sich zwei Autoren auf Mastitiden unter Beteiligung von *Streptococcus uberis* (MILNE et al., 2005; HILLERTON u. KLIEM, 2002).

Die Chemotherapeutika wurden entweder lokal (intrazisternal) oder systemisch (intramuskulär, subcutan) verabreicht, wobei die Applikation via Strichkanal überwog.

Tabelle 1.2: Forschungsarbeiten zur konventionellen Behandlung der bovinen klinischen Mastitis unter Einbeziehung von Kontrollgruppen*

Autoren	Anzahl der Tiere	Einschluss-kriterien	Behandlungsgruppen, Wirkstoff(e) und Applikationsart
Roberson et al. (2004)	70 (99 EV)	Milde und moderate Mastitiden	**4 Gruppen**: a) 62,5 mg Amoxicillin (Amoxi-Mast®) **i.z.** 3x Abstand 12h b) **unbehandelt** c) Ausmelktherapie mit 20 I.U. ***Oxytocin*** **i.m**. d) Kombination zwischen a) und c)
Hillerton & Kliem (2002)	54	Mindestens 2 Monate zuvor keine Mastitis nur *S. uberis*	**6 Gruppen**: a) **unbehandelt**, b) 2xtäglich 3 Tage Leo Yellow®- Injektoren* **i.z**. c)1x täglich über 3 Tage Pen&Strep®* **i.m**. d) Kombination aus b und c e) 1xtäglich 3 Tage Leo Yellow®- Injektoren **i.z**. f) ***Oxytocin*** **i.m.** g) Kombination aus e und f
Cattell et al. (2001)	75 (110 EV)	Klinische und subklinische Mastitiden, nur grampositive Umwelterreger	**2 Gruppen**: a) **unbehandelt** b) 50mg Pirlimycin-hydorchlorid **i.z**.
Guterbock et al. (1993)	254 EV	Milde klinische Mastitis, nur Umwelterreger	**3 Gruppen**: a) 62,5 mg Amoxicillin (Amoxi- Mast®) **i.z.** 3x Abstand 12h b) 200mg Cephapirin-sodium (Cefalak®) **i.z.** 2x täglich 1 Tag c) ***Oxytocin*** 100 I.U. **i.m.** vor 3 Melkzeiten

* EV = Euterviertel, Leo Yellow®- Injektoren (LeoAnimalHealth, UK) enthalten je 150mg Penethamat-

Aufgrund der vorliegenden Heterogenität der unterschiedlichen Einschlusskriterien wird die Aussage über eine Vergleichbarkeit der Untersuchungen erschwert.

Problematik der Chemotherapie

Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) führte der Gebrauch von Antibiotika in der Nutztierhaltung zu einer bedrohlichen Resistenzbildung bei Subtypen von Salmonella, Campylobacter, Enterococci und *E. coli* (WHO, 1997). Des Weiteren werden Literaturangaben zufolge zwischen 40-80% der verwendeten Antibiotika in der Nutztierhaltung für überflüssig gehalten (HARRISON & LEDERBERG, 1998; WISE et al., 1998). Um einen Beitrag zum gewissenhaften Umgang mit Chemotherapeutika zu leisten, wurde von der Bundestierärztekammer (BTK) in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft der Leitenden Veterinärbeamten (ArgeVet) die „Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antimikrobiell wirksamen Tierarzneimitteln“ (kurz: Antibiotika-Leitlinien) erstellt (BTK, ArgeVet, 2000). Der Einsatz von Antibiotika soll demnach nur in notwendigen Fällen und die Auswahl des Wirkstoffes unter Berücksichtigung des Einzelfalles erfolgen. Die Aussage „Antibiotika sind kein Ersatz für optimierte Haltungsbedingungen, gutes Management und Hygienestandards“ unterstreicht die Notwendigkeit der Prävention in der Tierhaltung.

1.2.3. Das homöopathische Behandlungsverfahren

Rückblick und Grundlagen

Der deutsche Arzt Samuel Hahnemann (1755- 1843) gilt durch seinen 1796 im HUFELAND-Journal veröffentlichten Artikel „Versuch über ein neues Prinzip zur Auffindung der Heilkräfte der Arzneisubstanzen, nebst einigen Blicken auf die bisherigen“ als Begründer der Homöopathie (SCHMIDT, 1998; SCHÜTTE, 2005). Nach seinem Selbstversuch mit Chinarinde, die in einem Pharmakologiebuch von William Cullen zur Behandlung von intermittierendem Fieber empfohlen wurde, bei ihm aber genau dieses auslöste, formulierte er die **Ähnlichkeitsregel** (ORGANON, §25-29, 34, 61) „*Similia similibus curentur*“ (Ähnliches möge durch Ähnliches geheilt werden). Schon der Begriff „Homöopathie“ beschreibt die Behandlungsmethode. Er setzt sich aus zwei griechischen Begriffen zusammen: „homoios“ heißt „ähnlich“, „pathie“ wird übersetzt mit „Leiden, Krankheit“. Das Ähnlichkeitsgesetz stellt das erste von 3 Grundprinzipien der Homöopathie dar.

Die zweite Säule der Homöopathie bildet die **Arzneimittelprüfung am Gesunden** (ORGANON, §108). Vor der Anwendung einer Substanz als Heilmittel wurde diese in kleinen Mengen von gesunden Individuen eingenommen und die entstandenen, für die Substanz scheinbar charakteristischen Symptome, erfasst und dokumentiert. Die Gesamtheit

aller aufgetretenden Symptome bildet das *Arzneimittelbild* einer Substanz, die Sammlung dieser Arzneimittelbilder stellt die *Materia medica* dar.
Das dritte grundlegende Prinzip der Homöopathie basiert auf einer nach einem festgelegten Schema durchzuführenden Verdünnung der Ausgangssubstanz, der **Arzneimittel-potenzierung** (ORGANON, §25, 128). Die Durchmischung eines Trägerstoffes erfolgt mit Alkohol/Wasser-Gemischen (Verschüttelung) oder mit Milchzucker (Verreibung) im Verhältnis 1:10 (D-Potenzen), 1:100 (C- Potenzen) bzw. zur Herstellung von M- und LM (Q)-Potenzen im Verhältnis 1: 1.000 und 1: 50.000 (SCHÜTTE, 2005).
Nach den oben genannten Grundregeln hat die Homöopathie das Ziel, die Widerstandskraft des Organismus gegen die Krankheit durch Anregung der körpereigenen unspezifischen Abwehrsysteme zu stärken. Sie stellt dementsprechend eine Regulationstherapie dar und kann nur funktionieren, wenn der Körper noch zu einer Reaktion fähig ist (GEBHARDT, 1978).

Klassische und klinische Homöopathie

Innerhalb der Gruppe homöopathisch arbeitender Ärzte und Tierärzte bildeten sich unterschiedliche Strömungen heraus, die grob in die Richtungen klassische und klinische Homöopathie unterteilt werden können. Die **klassische** Homöopathie nach den Regeln HAHNEMANNs verwendet immer nur ein Mittel zur gleichen Zeit und lehnt die Verwendung von Wirkstoffkombinationen ab. Jeder Patient wird individuell und auf der Grundlage der Gesamtheit der Symptome nach der Simileregel behandelt (Organon §§ 273, 274). Der Weg von der Anamnese über die Diagnose zur richtigen homöopathischen Therapie ist jedoch sehr zeitaufwendig. Die individualisierte Behandlung kann insbesondere dann schwierig werden, wenn keine oder nur unscheinbare Symptome, welche die Arzneimittelwahl anzeigen, festzustellen sind und der Besitzer keine hilfreichen Angaben machen kann.
Nach SCHMIDT (1998) hat sich die **klinische** im Gegensatz zur klassischen Homöopathie einer seit Hahnemann veränderten Auffassung von Krankheit angepasst. Die Arzneimittelwahl erfolgt nach klinischen Hauptsymptomen und nach ihrer Organ- und Gewebsbeziehung. Häufig werden Komplexmittel verwendet oder mehrere homöopathische Einzelmittel zur selben Zeit verabreicht. Die Applikation erfolgt nicht streng nach der Simileregel, da nur Teile der Arzneimittelbilder verwendet werden. Nach SCHMIDT (1990) sind die therapeutischen Möglichkeiten eingeschränkt, da zum größten Teil nur Organ- und Stoffwechselstörungen geheilt werden.
Unabhängig von der Behandlungsform ist der Behandlungserfolg in hohem Maße von den beteiligten Keimen, der akuten oder chronischen Verlaufsform der Infektion, dem Immunstatus der Kuh und der Behandlungsform abhängig . Generell tritt die Grenze der Homöopathie als Reiz- und Regulationstherapie dann auf, wenn der behandelte Organismus

nicht mehr in der Lage ist, auf die gegebenen Reize zu reagieren. Auch kann ein Gewebe schon so weit geschädigt sein, dass eine Regeneration nicht mehr möglich erscheint. In diesem Fall stößt allerdings auch die Chemotherapie an ihre Grenzen.

Einwände gegen die Anwendung homöopathischer Arzneimittel

Die Kritik am Einsatz homöopathischer Arzneimittel macht sich insbesondere an deren Wirksamkeit und Unbedenklichkeit fest (LÖSCHER & RICHTER, 1993; REINHART, 1993). Die Wirksamkeit homöopathischer Arzneimittel wurde in der Vergangenheit wiederholt angezweifelt. Erzielte Behandlungserfolge wurden auf Placebo-Effekte oder eine unspezifische Reizwirkung zurückgeführt (NICKEL & RIJNBERG, 1991; LÖSCHER, 1992). Von verschiedener Seite wird die Unbedenklichkeit homöopathischer Arzneimittel in Frage gestellt. Nach LÖSCHER (1994) können Homöopathika durchaus pharmako-dynamische und ebenso toxische Effekte bei geringen Verdünnungen (D0-D6) aufweisen. Bei D3-Potenzen enthalten Homöopathika ca. 1 mg Wirkstoff pro Milliliter bzw. Gramm Wirkstoffträger. Dies kann toxikologische bzw. Rückstandsrisiken durch die Anwendung homöopathischer Arzneimittel beim Tier beinhalten (LÖSCHER & RICHTER, 1993). Zu den in „tiefen" Potenzen (D0-D6) toxisch wirkenden Mitteln gehören u.a. Aconitum, Arsenicum album und Mercurius solubilis. Auch SCHÜTTE (1994) tritt der allgemein vertretenen Ansicht entgegen, dass homöopathische Arzneimittel nicht schaden könnten. In Untersuchungen zur metaphylaktischen Behandlung von Atemwegserkrankungen bei Schweinen konnte er nachweisen, dass die höhere gegenüber der geringeren Dosis die Aufhebung der zuvor positiv beurteilten Wirkung hervorrief. Der Autor vermutet, dass eine falsche Dosierung den Organismus empfänglicher für schädigende Reize machen könnte.

Einen weiteren Kritikpunkt stellen die bisherigen Versuchsdesigns dar, die zum Wirksamkeitsnachweis von Homöopathika angewandt wurden. Sie waren häufig von unzureichender Qualität und ungeeignet, den Anforderungen von Klinischen Kontrollstudien Rechnung zu tragen (WALLER et al., 1998; MAY & REINHART, 1997; KING, 1995; ROOST, 1995; LÖSCHER, 1992; NICKEL & RIJNBERG, 1991; DRÖSEMEIER, 1989; MARIE & MAHE, 1988). Im Gegenzug wird von der klassischen Homöopathie mit dem Hinweis auf die tierindividuelle Behandlungsform Kritik an biomedizinischen Modellen von klinischen Studien geübt. Arbeiten in der Humanmedizin zeigen jedoch, dass es möglich ist, Untersuchungen zu konzipieren, die der homöopathischen Behandlungsform Rechnung tragen, und dennoch in einer wissenschaftlich akzeptablen Weise konzipiert werden (KLEIJNEN et al., 1991). In der Veterinärhomöopathie stellt zum Beispiel der Versuchansatz von HEKTOEN (2004) zur Behandlung der Euterentzündung des Rindes einen solchen dar.

Homöopathie in der Tiermedizin

Schon Hahnemann befasste sich Anfang des 19. Jahrhunderts mit der homöopathischen Therapie bei Tieren. Sein Manuskript mit dem Titel „Homöopathische Heilkunde der

Hausthiere“ befindet sich in der Universitätsbibliothek Leipzig (KAISER, 1989). WOLTER (1979) beschreibt in seinem Buch „Homöopathie für Tierärzte“ 4 herausragende Persönlichkeiten, die sich etwa zur gleichen Zeit wie Hahnemann mit diesem Thema auseinander setzten. Einer davon war J.C.L. Genzke, der schon 1837 eine 450 Seiten umfassende „Homöopathische Arzneimittellehre für Tierärzte“ veröffentlichte, in der 67 Arzneimittelprüfungen an Haustieren zusammengefasst wurden.
Neben Theodor Träger, der Mitte des 19. Jahrhunderts als leitender Tierarzt am Hauptgestüt Trakehnen beschäftigt war und ein Buch über „Studien und Erfahrungen im Bereiche der Pferdekunde“ verfasste, wird von Carl- Ludwig Böhm berichtet. Dieser veröffentlichte in den Jahren 1855 bis 1874 neun Bücher, u. a. über die homöopathische Behandlung von Haustieren sowie eine homöopathische Pharmakologie (WOLTER, 1979). Um die Jahrhundertwende war das Thema Tierhomöopathie kaum von Bedeutung, was sich erst 1925 durch die Veröffentlichung von August Bier „Wie sollen wir uns zu der Homöopathie stellen?“ wieder änderte. Nach dem 2. Weltkrieg erfuhr die Veterinärhomöopathie durch Hans Wolter und der Gründung der „Homöopathisch- biologischen Arbeitsgemeinschaft für Tierärzte“ wieder neuen Aufschwung (SCHÜTTE, 2005), der bis heute, auch durch die Schaffung der Zusatzbezeichnung „Biologische Tiermedizin“ und „Homöopathie“ anhält.

Mittelwahl in der klassischen Homöopathie

In der klassischen Homöopathie gehört die individuelle Therapie zu den wichtigen Grundsätzen. Das zur Anwendung kommende Arzneimittel wird nicht allein anhand klinischer Diagnosebefunde, sondern aufgrund der Gesamtheit der Symptome ausgewählt. Folgerichtig ist für eine Kuh nicht notwendigerweise das gleiche homöopathische Arzneimittel „passend“ wie für eine andere Kuh mit der gleichen medizinischen Diagnose. Dies erschwert die Beurteilung der Wirksamkeit, weil es in der Homöopathie letztlich keine Standardtherapie gibt, sondern ein Standardverfahren bei der Ermittlung der Diagnose, welches gleichbedeutend ist mit der Ermittlung des geeigneten Arzneimittels. Die Aufnahme der Modalitäten, welche die Krankheitszeichen verschlimmern oder verbessern, ist besonders wichtig, um die Symptome genauer zu beschreiben und die Mittelwahl vorzunehmen (KING, 1995). ANDRESEN (1991) unterscheidet zwischen zeitlichen, physikalischen, physiologischen und psychischen Modalitäten. Auch die Konstitution kann durch besondere Auffälligkeiten im Habitus, der Physiognomie, des Temperaments und des Verhaltens bei der Fallaufnahme berücksichtigt werden (KING, 1995). Sie gibt Aufschluss darüber, für welche Erkrankungen das jeweilige Tier besonders anfällig ist und über welche Möglichkeiten der Organismus verfügt, die Krankheit zu überwinden. Nach der Aufnahme der Symptome werden diese nach ihrer Wichtigkeit hierarchisiert, wobei von verschiedenen Autoren unterschiedliche Einteilungen vorgenommen werden (WRIGHT-HUBBARD, 1983; ANDRESEN, 1991; KING, 1995).
In einem Repertorium werden die Symptome, eingeteilt nach Rubriken (wie z.B. Kopf, Magen, Schlaf) alphabetisch aufgeführt und die dazugehörigen Arzneimittel aufgelistet. Unter

Repertorisieren ist das Nachschlagen der gefundenen hierarchisierten Symptome in einem Repertorium zu verstehen. Das Standardwerk unter den Repertorien ist „Der KENT“ (KENT, 1997). Nach dem Aufbau des KENT sind heute mehrere Repertorien in Computerform zusammengefasst (z.B. Radar®). Von DEISER (1997) wurde ein Taschenrepertorium der Tiermedizin herausgegeben. Von MAUSCHERING (2000) wurde ein Fragebogen zur Mastitistherapie entwickelt, der die Anamnese in der Praxis unterstützt, Hilfestellung bei der Suche nach dem Simile gibt und eine Verwertbarkeit der Anwendungen im Hinblick auf statistische Auswertungen erleichtert.
Im Anhang A3 sind die am häufigsten verwendeten Mastitismittel der Veterinärhomöopathie mit Angabe der charakteristischen Lokal- und Allgemeinsymptome zusammengestellt. Die beschriebenen Homöopathika, die in der klassischen Homöopathie als Einzelmittel verabreicht werden, stehen ebenfalls in verschiedenen Kombinationen als Komplexmittel von unterschiedlichen pharmazeutischen Herstellern zur Verfügung.
Viele verschiedene Auffassungen bestehen bezüglich der Wahl geeigneter Potenzierungen in Abhängigkeit vom Krankheitsbild. Grundsätzlich wird zwischen „tiefen“ (D0-D6), „mittleren“ (D6-D12) und hohen bzw. Höchstpotenzen (D15-D30, D30-D200 oder C30 und höher) unterschieden. In der Regel kommen tiefe Potenzen bei akuten Erkrankungen mit organischem Befund, mittlere Potenzen bei subakuten Erkrankungen und funktionellen Störungen und hohe Potenzen bei chronischen Erkrankungen zum Einsatz (SCHÜTTE, 2005). Nach Aussage von pharmazeutischen Herstellern werden beim Einsatz von Homöopathika in der Veterinärmedizin meistens tiefe oder mittlere Potenzen (D3-D12) eingesetzt (REINHART, 1993).

Homöopathische Mastitistherapie

Die Anwendung von Homöopathika als Alternative zur Chemotherapie bei der Behandlung von Eutererkrankungen wurde in den letzten Jahren von verschiedenen Arbeitsgruppen mit den unterschiedlichsten Versuchsansätzen geprüft. Die zugänglichen Untersuchungen über die homöopathische Therapie akuter boviner Mastitiden sind in der Tabelle 1.3 zusammengestellt.
Zwei der zehn aufgeführten Arbeiten beschäftigten sich ausschließlich mit der homöopathischen Mastitisbehandlung (TURNER, 2001; OTTO, 1982). In den Untersuchungen von SONNENWALD (1986), GARBE (2003) und VARSHNEY & NARESH (2005) wurden der homöopathischen eine chemotherapeutische Behandlungsgruppe gegenübergestellt. MEANY (1995) sowie MERCK et al. (2004) verglichen die Ergebnisse der homöopathischen Mastitisbehandlung mit einer Kontrollgruppe, der ein Placebo verabreicht wurde. TIEFENTHALER (1990) testete das homöopathische Behandlungsverfahren gegenüber einer chemotherapeutischen Behandlungsgruppe sowie gegenüber einer Kombination aus beiden. Nur die norwegische Arbeit von HEKTOEN (2004)

befasste sich mit der Gegenüberstellung der homöopathischen Mastitistherapie mit der Chemotherapie und einer Placebo- Verabreichung.

Tabelle 1.3: Klinische Kontrollstudien zur homöopathischen Behandlung der bovinen klinischen Mastitis *

Autoren	Anzahl der Tiere	Einschlusskriterien	Behandlungsgruppen und Versuchsbeschreibungen
Varshney & Naresh (2005)	96:96 (H: C)	Laktatio 2- 6, keine andere Erkrankung, fibröse u. nicht-fibröse Mastitis	**Kontrollgruppe: C** Komplexmittel (Healwell VT-6®), orale Verabreichung 2x täglich 15 Globuli oder 4x täglich 10 Globuli; verschiedene Antibiotika- Regime
Hektoen (2004)	21:20:16 (H: C: K)	**Ausschluss**: Fieber, Parese, gestörtes Allgemeinbefinden, Zitzenverletzungen, gangränöse Mastitis	**Kontrollgruppen: C und K (Placebo)** Einzelmittel-Therapie, 64 Mittel stehen in 8 Sets zur Verfügung (Placebo genauso), orale Applikation, C Tag 0 mit Oxytocin, 3 d Penicillin& Dihydrostreptomycin i.z.; Doppelblindversuch
Merck (2004)	135:134 (H: K)	Akute Mastitiden, nur Erstmastitis pro Laktation	**Kontrollgruppe: K (Placebo)** Einzelmittel kombiniert oral verabreicht, Therapieversager antibiotische Nachbeh. (Jahr 2), Trockensteller-Regime, zusätzl. Präventivmaßnahmen; Doppelblindversuch
Garbe (2003)	149:139 (185:163 Euterviertel) (H: C)	**Einschluss**: akute , z.T. chronische Mastitis **Ausschluss**: *Arcanobacterium (A.) pyogenes*	**Kontrollgruppe: C** 4 versch. Komplexmittel je nach Mastitis-form, Applikation oral versch. C, Applikation i.z., teilweise kombiniert mit i.m.
Krömker (2003)	233	Klinische Mastitis	**Umfrage** bei Landwirten über Mastitisbehandlungen; Kontrollgruppen C, K (Kombi, unbehandelt oder Ausmelktherapie)
Turner (2001)	2 Herden mit 52 bzw. 42 Fällen	Akute Mastitis	**Keine Kontrollgruppe** Nur Homöopathie mit Ausmelktherapie und Kaltwasserberieselung kombiniert; keine Besserung nach 3 d> Nachbeh. mit C
Meaney (1995)	60:49 (H: K)	kA	**Kontrollgruppe: K (Placebo)** Mastitis-Nosode intravulvär alle 2 Wochen über 2 Laktationen u. 1 Trockensteh-Phase
Tiefen-thaler (1990)	20:9:12 (H:C:H+K)	Akute Mastitis, ohne (n=25) und mit (n=16) Allgemein-störungen	**2 Kontrollgruppen: C und Kombination aus H und C** Klassische Homöopathie (parenteral, percutan, oral), C (i.m., i.z.),
Sonnen-wald (1986)	50:50 (H: C)	**Ausschluss**: Parese, Exsikkose, *A. pyogenes*	**Kontrollgruppe: C** Klassische Homöopathie (s.c., oral), C (i.m. und i.z.) einmalig, danach Ausmelktherapie
Otto (1982)	200	Akute parenchymatöse Mastitis	**Keine Kontrollgruppe**, Klassische Homöopathie, zu Beginn Ausmelken mit Oxytocin, bei Bedarf Nachbehandlung mit C

***** H = Homöopathie, C = Chemotherapie, K = Kontrollgruppe; i.z. = intrazisternal; i.m.= intramuskulär; s.c. = subcutan, kA = keine Angaben

1.2.4 Beurteilungskriterien

Beurteilungskriterium „akute klinische Mastitis“

Der Begriff „klinische Mastitis“ umfasst in der einschlägigen Literatur eine große Bandbreite von Definitionen. In deutschsprachigen Veröffentlichungen werden Euterentzündungen als akute parenchymatöse Mastitis (OTTO, 1982) oder als akute Mastitis mit oder ohne Störung des Allgemeinbefindens beschrieben (TIEFENTHALER, 1990). MERCK (2004) teilte die behandelten Mastitiden ein in „akute“ (hochgradige Veränderungen des Milchsekretes mit oder ohne deutlicher Verfestigung und diffuser Schwellung des Euterviertels, das zudem heiß und schmerzhaft ist; gestörtes Allgemeinbefinden und Körpertemperatur >39,5°C) und „chronische“ Mastitiden (leicht- bis mittelgradige Sekretveränderungen., keine Verfestigung des gesamten Viertels, keine oder nur leichte Schwellung, nicht heiß und schmerzhaft, Körpertemperatur <39,5°C). In englischsprachigen Veröffentlichungen wird häufig die Einteilung in **milde** bzw. Score 1 (adspektorischer Milchbefund verändert ohne weitere Symptome), **moderate** bzw. Score 2 (akute Entzündungssymptome ohne Allgemeinsymptomatik) und **schwere** bzw. Score 3 (mit Allgemeinsymptomatik) Mastitiden verwendet (TAPONEN et al., 2003; HEKTOEN, 2004).

Andere Autoren beschrieben die in ihren Untersuchungen behandelten Mastitiden als „klinische Mastitis mit Euterödem und makroskopisch veränderter Milch mit und ohne systemische Symptomen“ (SERIEYS et al., 2005), als „Flocken mit Schwellung und/ oder Verhärtung ohne Allgemeinsymptomatik“ (HILLERTON & KLIEM, 2002) oder als milde klinische Mastitis mit Flocken oder Klumpen in normaler oder wässriger Milch, mit /ohne Schwellung (GUTERBOCK et al.). VARSHNEY & NARESH (2005) unterteilten die Euterentzündungen in fibröse und nicht-fibröse, während WILSON et al. (1986) keine weiteren Angaben machten.

Beurteilungskriterium „Heilung“

Die vorangegangenen Untersuchungen zur Mastitistherapie bezeichneten mit dem Begriff der „Heilung“ unterschiedliche Stadien des Gesundungsprozesses. Der Begriff „**klinische Besserung**“ wurde nur von TIEFENTHALER (1990) und SONNENWALD (1986) verwendet und beschrieb den Zustand des grobsinnlich einwandfreien Sekrets (bei vorhandenem positiven Palpationsbefund). Die **„klinische Heilung“** war nach Erfüllung unterschiedlicher Kriterien in den Studien erreicht. TAPONEN (2003) und SERIEYS et al. (2005) bezeichneten die Abwesenheit der klinischen Symptome, die am Erkrankungstag vorhanden waren, als klinische Heilung. Bei ROBERSON et al. (2004) wurde die klinische Heilung erreicht, wenn eine Flockenfreiheit an drei aufeinander folgenden Tagen vorhanden war und kein Rückfall innerhalb 2 Wochen stattfand. Andere Autoren nannten als Kriterium

ein „normales Aussehen ohne Schwellung und Verhärtung“ (HILLERTON & KLIEM 2002; GUTERBOCK, 1993; WILSON et al., 1986), eine „Normalität der physikalischen Veränderungen von Euter, Milch und CMT“ (VARSHNEY & NARESH, 2005) bzw. ein unverändertes Sekret (GARBE, 2003) oder das „Verschwinden aller klinisch krankhaften Symptome“ (MERCK, 2004).

Die „**bakteriologische Heilung“** wurde in den meisten Fällen als Abwesenheit des am Erkrankungstag isolierten Erregers beschrieben (SERIEYS et al., 2005; ROBERSON et al, 2004; CATTELL et al., 2001; GUTERBOCK et al., 1993; WILSON et al., 1986). Nur MERCK (2004) und GARBE (2003) verlangten für diese Beurteilung ein generelles Freisein der Milchprobe von Mastitiserregern.

Eine „**vollständige Heilung“** lag bei TAPONEN et al. (2003) bei Erfüllung der klinischen und bakteriologischen Heilung sowie einer NAGase-Aktivität von < 40U vor. TIEFENTHALER (1990) beschrieb diesen Zustand als „Fehlen von erfassbaren pathologischen Befunden bei Allgemein-, Euter- und Sekretuntersuchung“, SONNENWALD (1986) nannte als weiteres Kriterium einen negativen Befund des Friesotests. GARBE (2003) und MERCK (2004) sprachen von bakteriozytologischer Heilung, wobei neben einer klinischen und bakteriologischen Heilung die Zellzahl von 100.000/ml Milch nicht überschritten werden durfte. Dies entspricht auch der Definition der „**normalen Sekretion**“ (DVG 2002). Nur HEKTOEN (2004) nahm eine komplett abweichende Kategorisierung vor: alle behandelten Tiere, die am Tag 7 keine Therapieversager waren, wurden als „Responder“ bezeichnet. Am Tag 28 benannte dieser Begriff die Tiere, die keine chronischen Mastitissymptome und keine sichtbaren Milchveränderungen zeigten. Subklinische „Responder“ am Tag 28 waren bakteriologisch negativ und zeigten einen CMT- Score von 1 oder 2. Totale „Responder“ am Tag 28 erfüllten alle anderen Definitionen der Heilung.

Es besteht nur wenige Übereinstimmung in der zugänglichen Literatur hinsichtlich der Festlegung der genannten Beurteilungskriterien. Demzufolge kann ein Vergleich der Untersuchungen miteinander sowie mit vorliegender Arbeit nur schwer durchgeführt werden.

1.2.5 Heilungsraten von klinischen Mastitiden nach verschiedenen Therapiemethoden

Die Heilungsraten der in den Tabellen 1.2 und 1.3 beschriebenen Forschungsarbeiten werden als Anhang A4 detailliert dargestellt.

Die **klinische Heilung** von Mastitiden nach chemotherapeutischer Behandlung wurde in den meisten der vorliegenden Arbeiten angegeben. Sie variierte in den verschiedenen Untersuchungen je nach Behandlungsregime und Zeitpunkt der Nachuntersuchungen zwischen 0% und 100%, wobei sich die meisten Angaben zwischen 50 und 70% bewegten. Die homöopathische Behandlungsmethode führte zu klinischen Heilungsraten zwischen 18% (SONNENWALD, 1986) und 95% (MERCK, 2004). Die beiden unbehandelten Kontrollgruppen in den Arbeiten von HILLERTON & KLIEM (2002) und ROBERSON et al.

(2004) wiesen eine klinische Heilungsrate von 0 bzw. 63% auf. Eine alleinige Oxytocin-Injektion vor dem Melken führte in der gleichen Untersuchung zu keiner klinischen Heilung, in Verbindung mit vermehrtem Ausmelken konnte in der Untersuchung von ROBERSON et al. (2004) eine Heilungsrate von 38% erreicht werden. Die Kontrollgruppen, die ein Placebo verabreicht bekamen, wiesen je nach Untersuchungszeitpunkt eine klinische Heilung von 66, 75 und 95% auf (MERCK, 2004; HEKTOEN, 2004).

Die **bakteriologische Heilungsrate** nach Verabreichung von Chemotherapeutika variierte zwischen 22 und 96%. In 8 Arbeiten wurden die bakteriologischen Heilungsraten getrennt nach Keimnachweis am Erkrankungstag betrachtet. Danach konnten Streptokokken-Infektionen (meistens *S. uberis*) durchschnittlich in 70% der Fälle bakteriologisch geheilt werden (WILSON et al., 1986; JARP et al., 1989; GUTERBOCK et al., 1993; CATTELL et al., 2001; TAPONEN et al., 2003; GARBE, 2003; SERIEYS et al, 2005). Homöopathisch behandelte Euterviertel zeigten in der Untersuchung von MERCK (2004) eine bakteriologische Heilungsrate von 55%, bei GARBE (2003) von 38%, wobei die Heilungsrate für Streptokokken nur 17% betrug. Die unbehandelten Kontrollgruppen wiesen eine bakteriologische Heilungsrate von 60% in der Untersuchung von MERCK (2004) und 0% in der Arbeit von HILLERTON & KLIEM (2002) auf. Klinische Mastitiden, die durch Streptokokken verursacht wurden, zeigten bei CATTELL et al. (2001) eine spontane Erregereliminierung in 39% der Fälle. Das Ausmelken mit Oxytocin- Unterstützung führte bei HILLERTON & KLIEM (2002) in keinem Fall, bei GUTERBOCK et al. (1993) im Fall eines Streptokokken- Nachweises in 48% der Fälle zu einem bakteriologischen Behandlungserfolg. Die Kombination aus Homöopathie und Chemotherapie führte in der Untersuchung von KRÖMKER (2003) zu einer bakteriologischen Heilung von 17%.

Die **vollständige Heilung** wurde nur in 9 Untersuchungen der zugänglichen Literatur angegeben, wobei nur 2 Arbeiten die Definition der DVG (2002) berücksichtigten (GARBE, 2003; MERCK, 2004). Für Mastitiden, die homöopathisch behandelt wurden, lagen Heilungsraten zwischen 19% (HEKTOEN, 2004) und 45% (TIEFENTHALER, 1990) vor. Nach Anwendung des chemotherapeutischen Behandlungsverfahrens konnten vollständige Heilungen von 20% (HEKTOEN, 2004) bis 56% (TIEFENTHALER, 1990), wobei sich die meisten Angaben im Bereich von 40% befanden (TAPONEN et al., 2003; GARBE, 2003; WINTER et al., 1997). Die Kontrollgruppen, denen ein Placebo verabreicht wurde, konnten zu 6% (HEKTOEN, 2004) bzw. 25% (MERCK, 2004) vollständig geheilt werden. Die Kombination aus Homöopathie und Chemotherapie führte bei TIEFENTHALER (1990) zu einer vollständigen Heilung von 17%.

Die Angaben zu den „Heilungsraten“ variieren stark zwischen den verschiedenen Untersuchungen sowie zwischen den einzelnen Behandlungsverfahren. Die einheitlichsten Angaben existieren in Bezug auf die bakteriologische Heilung nach chemotherapeutischer Behandlung von Mastitiden, die durch Umwelt- Streptokokken verursacht wurden.

Die vollständige Heilung wurde nur in wenigen Untersuchungen beschrieben. Sie befindet sich mit einer maximalen Heilungsrate von 56%, die nach einer Chemotherapie erreicht wurde, auf einem niedrigen Niveau (TIEFENTHALER, 1990).

1.2.6 Aspekte der Wirtschaftlichkeit

Eutererkrankungen stellen eine endemisch vorkommende und sehr kostenträchtige Produktionskrankheit dar (DOBBINS, 1977; DIJKHOUSEN and RENKEMA, 1978; KOSSAIBATI and ESSLEMONT, 1997). Aufgrund der durch die EG-Verordnung vorgegebenen Rahmenbedingungen kann davon ausgegangen werden, dass sich die mit dem Auftreten einer Mastitis verbundenen Kosten in der Ökologischen Landwirtschaft von denen im konventionellen Landbau unterscheiden (HOVI & RODERICK, 1998).
Mastitisbedingte Gesamtkosten setzen sich aus folgenden verschiedenen Komponenten zusammen (DVG, 2002; HAMANN & GRUNERT, 1998). Die **erhöhten Ausgaben** entstehen neben den eingesetzten Desinfektions- und Arzneimitteln durch tierärztliche Tätigkeiten und Aufwendungen für Diagnostik, durch den verfrühten Abgang der Tiere sowie den zusätzlichen Arbeitsaufwand. Die **verminderten Erlöse** beinhalten vor allem die Minderung der Milchmengenleistung und der Menge an nicht verkehrsfähiger Milch durch die ordnungsgemäße Einhaltung der vorgeschriebenen Wartezeit.
VAN EENENNAAM et al. (1995) beschrieben Gesamtkosten von im Schnitt $41,31 (34,15€), wobei die mitgeführte Oxytocin- behandelte Kontrollgruppe aufgrund der verzögerten klinischen Heilung nicht kostengünstiger war. HAMANN & GRUNERT (1998) geben die Gesamtkosten mit 50 € bis 400 € pro Kuh und Jahr an. Die ökonomischen Verluste beziffern JONES & SWISHER (1998) mit $107 (88,45 €) pro durch umwelt-assoziierte Erreger ausgelöste klinische Mastitis, wobei 88% aus einem verminderten Milchertrag bzw. verworfener Milch resultierten. In der Untersuchung von SHIM et al. (2004) verursachten die klinischen Mastitiden, die nur mit einer Oxytocin- gestützten Ausmelktherapie behandelt wurden, 230 kg mehr Milchverlust sowie $94 (77,71 €) höhere Kosten pro Laktation wie die Tiere, die zusätzlich einer Chemotherapie unterzogen wurden. In der Studie von VARSHNEY & NARESH (2005) wurden die Kosten für eine homöopathische Mastitisbehandlung einer Therapie unter Anwendung von Chemotherapeutika gegenübergestellt (0,40 € zu 2,70 €), wobei die homöopathische Variante signifikant billiger war. Die Rekonvaleszenzzeit war allerdings mit durchschnittlich 7,68 Tagen in der Homöopathie- Gruppe signifikant länger als in der Chemotherapie- Gruppe mit durchschnittlich 4,54 Tagen.
Es wird deutlich, dass die meisten Kosten durch die Liefersperre der Milch entstehen. Die Kosten für Therapeutika treten dabei eher in den Hintergrund. Die große Variabilität der Angaben zu den Gesamtkosten erklärt sich nach OSTERAS (2000) damit, dass die Mastitis-Kosten abhängig vom jeweils eingesetzten Kontrollprogramm und den Umweltbedingungen sind. Nicht die Höhe der Kosten, sondern die Reduzierung dieser sollte im Vordergrund

stehen. Nur bei Beachtung dieser Zielformulierung könnten Landwirte dazu ermutigt werden, Präventivmaßnahmen zur Verbesserung der Eutergesundheit durchzuführen.

Eigene Untersuchungen

2 Tiere, Material und Methoden

2.1 Erfassung des Status quo auf den Projektbetrieben

Das Forschungsvorhaben wurde ab Dezember 2002 auf drei Milchviehbetrieben (A, B und C) durchgeführt. Im August 2004 kam ein weiterer Betrieb (D) aus Gründen der Fallzahlsicherung hinzu. Die Betriebe B, C und D wurden konventionell, der Betrieb A ökologisch nach den Richtlinien des BIOLAND- Verbandes bewirtschaftet. Die drei nordhessischen Betriebe A, B und D waren dem Hessischen Verband für Leistungs- und Qualitätsprüfungen in der Tierzucht e.V. (HVL) angeschlossen, der thüringische Betrieb C dem Thüringer Verband für Leistungs- und Qualitätsprüfungen in der Tierzucht e.V. (TVL). Die Herden werden von unterschiedlichen Tierärzten betreut. Mit Ausnahme von Betrieb A kamen bis zum Projektbeginn keine Naturheilverfahren zum Einsatz.

Tiere und Reproduktion

Die Tiere des Betriebes A gehörten der Rasse Altes Schwarzbuntes Niederungsrind an. Sie waren horntragend. Bei den Tieren der Betriebe B bis D handelte es sich überwiegend um enthornte schwarzbunte Holstein-Friesian. Alle vier Milchviehherden wurden aus eigener Nachzucht remontiert. Auf den Betrieben C und D kam ausschließlich die künstliche Besamung zum Einsatz; die Betriebe A und B setzten aus verschiedenen Gründen zusätzlich einen Bullen ein. Die Abkalbungen fanden in allen Herden über das ganze Jahr verteilt statt. Die durchschnittlichen Jahresleistungen der Herden der konventionellen Betriebe B und C betrugen zu Untersuchungsbeginn im Jahr 2003 rund 9.500 kg bzw. 9.000 kg. Betrieb D konnte im Untersuchungsjahr 2004 eine mittlere Herdenleistung von 9.990 kg Milch aufweisen. Die durchschnittliche Jahresleistung des Betriebes A lag mit 5.400 kg deutlich darunter.

Haltung der Tiere sowie Melktechnik und -hygiene

Die erhobenen Daten zur Aufstallung der Tiere sowie zur Melktechnik und –hygiene sind in Tabelle 2.1 zusammengefasst.

Fütterung und Futtermittelanlaysen

Die Fütterung der Milchkuhherden erfolgte in den drei konventionellen Betrieben als Totale Mischration (TMR). Diese bestand zu Beginn der Untersuchungen in Betrieb B aus Gras- und Maissilage, Heu vom 3. Schnitt, Biertreber, Getreideschrot, Mineralfutter und Salz. Die Mischung der Hochleistungsgruppe enthielt zusätzlich Sojaschrot, Palmfett und Propylenglycol. Die TMR der hochleistenden Tiere des Betriebes C enthielt Anwelk- und Maissilage, Heu vom 1. Schnitt, Biertreber, Wintergerste, Sojaschrot, Rapskuchen, Melasse und Mineralfutter. Altmelker erhielten eine TMR mit den gleichen Komponenten, allerdings

in anderer Gewichtung wie die Hochleistungsgruppen. Die TMR des Betriebes D setzte sich aus Grassilage (1. und 2. Schnitt), Maissilage, Stroh und zwei verschiedenen Kraftfuttermischungen (20% Körnermais, 40% Weizen, 40% Melasseschnitzel bzw. hochprozentiges Sojaschrot und Rapsschrot) zusammen. Die Tiere der Hochleistungsgruppe erhielten zusätzlich ein drittes Kraftfutter (Körnermais, Soja- und Rapsschrot, Maiskleber). Die Zusammensetzung der TMR auf den drei Betrieben blieb das ganze Jahr über konstant. Im Gegensatz dazu unterschieden sich Sommer- und Winterfütterung auf Betrieb A voneinander, wobei hier die Rationsgestaltung entsprechend den BIOLAND-Verbandsrichtlinien mit hofeigenen Futtermitteln erfolgte. Die Sommerration bestand hauptsächlich aus frischem Kleegras sowie aus Heu, das in Raufen ad libitum zur Verfügung stand. Außerdem wurde der Herde bei guter Wetterlage halbtägiger Weidegang gewährt. Die Winterration wurde als Mischration verabreicht und bestand aus Kleegras- und Maissilage sowie, wenn vorhanden, aus Kartoffeln. Heu stand ebenfalls ad libitum zur Verfügung. Die Zuteilung von Getreideschrot und Mineralfutter erfolgte ganzjährig manuell vor dem Melken, wobei je nach Milchleistung bis zu 6 kg pro Tag verabreicht wurden.
Die Futtermittel der Betriebe A bis C wurden zu Beginn des Projektes im Labor des eigenen Fachgebietes unter Anwendung der Weender Analyse untersucht. Dies diente vor allem dazu, grobe Fütterungsfehler auf den Betrieben auszuschließen und bestehende Managementfehler vor Beginn der Behandlungen von an Mastitis erkrankten Tieren zu korrigieren.

Überprüfung der Melktechnik

Auf den Betrieben A und C wurde die Melktechnik von dem Milcherzeugerberater Eckhardt Schütte aus Echem kontrolliert. Dazu wurden neben Vakuummessungen auch Milchflusskurvenmessungen mit Hilfe eines Lactocorders durchgeführt. Betrieb B hatte eine ähnliche Überprüfung zwei Monate vorher von dem Hessischen Verband für Leistungs- und Qualitätsprüfungen e.V. (HVL) durchführen lassen.

Beurteilung der Eutergesundheit

Zu Beginn des Vorversuchs wurden von allen Tieren der 3 Anfangsbetriebe während des Melkens Viertelanfangsgemelksproben gezogen, um neben den Milchkontrolldaten auch zytobakteriologische Befunde zur besseren Beurteilung der Eutergesundheit heranziehen zu können. Es wurden insgesamt 2.070 Viertelanfangsgemelksproben gezogen; 203 von Betrieb A, 372 von Betrieb B und 1.495 von Betrieb C. Das Verfahren zur Entnahme von Viertelgemelksproben wird unter 2.5 beschrieben.

Tab. 2.1: Übersicht über Aufstallungsform, Melktechnik und –hygiene auf den Versuchsbetrieben

Betrieb	**Bestands-größe** (min- max)	**Aufstallungsform**	**Melktechnik**	**Melkhygiene**
A	67-89	2/3 Tieflaufstall mit Stroheinstreu, Fressplätze planbefestigt mit Schub-entmistung, überdachter Laufhof mit Spalten-boden, 1/3 Laufstall mit eingestreuten Tiefboxen; halbtägiger Weidegang in den Sommermonaten 3 Gruppen, Einteilung nach Milchmenge bzw. Laktationsstadium	Fischgräte 2x6 System Happel, Abnahmeautomatik	Vormelken mit Vormelkbecher, Trockenreinigung mit Baumwolltüchern, Tauch-Zwischendesinfektion der Melkzeuge, Dippen mit Peressigsäurehaltigem Dippmittel
B	88- 113	Laufstall mit Spaltenboden und Hochboxen, eingestreut mit Stroh-Sägespäne-Kalk-Gemisch 2 Gruppen, Einteilung nach Laktationsstadium	Fischgräte 2x8, System Alfa Laval, Abnahmeautomatik	Vormelken mit Vormelkbecher, Trockenreinigung mit Baumwolltüchern, Sprüh-Zwischendesinfektion der Melkzeuge, Dippen mit jodhaltigem Dippmittel
C	257- 325	2 Ställe: 1. Tieflaufstall mit Stroheinstreu, Fressplätze plan-befestigt, 2. planbefestigter Laufstall mit Stroheinstreu 4 Gruppen, Einteilung nach Laktations-stadium; 1 Färsengruppe; 1 Krankengruppe	Melkkarussell 24er, System Westfalia, Milchmengenmessung und Abnahme-automatik	Vormelken mit Vormelkbecher, Trockenreinigung mit Baumwolltüchern, Schlepp-Zwischendesinfektion der Melkzeuge, Dippen mit wechselnden Mitteln
D	78- 85	Laufstall mit Spaltenboden, Hochboxen mit Sägespäne, teilweise planbefestigter Laufhof 2 Gruppen, Einteilung nach Laktationsstadium	Fischgräte 2x6, System Lemmer Fullwood, Abnahmeautomatik	Vormelken auf Boden, Feuchtreinigung mit desinfizierenden Einmaltüchern, selektive Tauch-Zwischendesinfektion der Melkzeuge, Dippen mit jodhaltigem Dippmittel

Identifikation therapieresistenter Tiere

Um herauszufinden, ob ein krankes Tier noch die volle Reaktionsfähigkeit auf einen induzierten Reiz zeigt, wurde von verschiedenen Tieren eine Bestimmung eines Immunkompetenzprofils durchgeführt. Dazu wurden auf den Betrieben A bis C im Zeitraum März 2003 bis Juli 2003 jeweils Tiere, die an einer subklinischen Mastitis erkrankt waren und zum Vergleich Tiere mit physiologischem Zellgehalt (≤100.000/ml) ausgewählt.

Diesen Tieren wurde einmalig der Paraimmunitätsinducer „Baypamun"® verabreicht, wobei davor und jeweils 1 Tag und 7 Tage danach eine Blutentnahme erfolgte. Die Reaktion des Organismus auf den Paraimmunitätsinducer wurde anhand eines Immunkompetenzprofils im Blut beurteilt. Dabei kamen folgende Parameter zum Einsatz: Leukozyten- und Erythrozytengehalt, Bestimmung des Hämatokrits, Vollblutbakterizidie, Phagozytoseaktivität der isolierten polymorphkernigen Granulozyten im Blut und die Lymphozytenproliferation der isolierten monozytären Zellen durch eine Stimulierung mit den Mitogenen Concanavalin A, Phytohämagglutinin und Pokeweed Mitogen.

2.2 Identifikation der Mastitiden

Identifikation der subklinisch an Mastitis erkrankten Tiere

Tiere, die bei der unter 2.1 genannten Bestandsuntersuchung mit einer Zellzahl über 100.000 Zellen/ml Milch sowie einem positiven bakteriologischen Befund auffielen, wurden nach einer Woche erneut beprobt, um die Diagnose „subklinische Mastitis" absichern zu können. Neben diesen Befunden wurden auch die Milchkontrolldaten der letzten beiden Monate in die Diagnosefindung einbezogen. Es wurden nur Tiere behandelt, die mindestens zwei Monate in Folge eine Zellzahl von ≥ 200.000 Zellen/ml Milch aufwiesen. Außerdem wurden nur subklinische Mastitiden einbezogen, bei denen umweltassoziierte Erreger nachgewiesen wurden. Diese Einschlusskriterien führten zu einer Fallzahl von 39 Tieren mit 65 subklinisch erkrankten Eutervierteln.

Identifikation der akut an Mastitis erkrankten Tiere

Diese Tiere wurden während des Melkens vom Melkpersonal bzw. dem Betriebsleiter identifiziert und durch farbige Fesselbänder gekennzeichnet. In den Betrieben A, B und D blieben sie in ihren Gruppen, in Betrieb C stand eine Krankengruppe zur separaten Aufstallung zur Verfügung. Nach Feststellung der Erkrankung wurde die versuchsdurchführende Tierärztin baldmöglichst telefonisch verständigt, so dass eine Untersuchung sowie die Behandlung so zeitnah wie möglich durchgeführt werden konnte. Auf diese Weise und unter Beachtung der festgelegten und unter 2.4 beschriebenen Ein- und

Ausschlusskriterien ergab sich eine auswertbare Fallzahl von 136 Kühen mit 147 erkrankten Eutervierteln.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Ein- und Ausschlusskriterien wurden teilweise schon in der ersten, vor allem aber in der zweiten Projektratssitzung (siehe Punkt 2. 9) präzisiert. Von Seiten der Homöopathen wurden Infektionen mit *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus agalactiae* als therapieunwürdig aus dem Versuch ausgeschlossen, da für diese Fälle geprüfte und standardisierte chemotherapeutische Sanierungsmaßnahmen zur Anwendung kommen sollten. Phlegmonöse Mastitiden wurden ebenfalls vom Versuch ausgeschlossen, da sich bei diesen eine Behandlung mit Placebo aus Tierschutzgründen verbietet. Daher wurden ausschließlich akute katarrhalische Mastitiden behandelt, die durch umweltassoziierte Erreger hervorgerufen wurden und wie folgt definiert wurden: das Euterviertel zeigt die Symptome einer akuten Entzündung wie Rötung, vermehrte Wärme, Schwellung und Schmerzhaftigkeit; die Milch ist grobsinnlich verändert, d.h. sie enthält Flockenbeimengungen bei erhaltenem Milchcharakter, das Allgemeinbefinden der Kuh ist dabei ungestört. In die Auswertung durfte ein Viertel pro Laktation nur einmal eingehen, da bei mehrmaliger Erkrankung desselben Viertels in der gleichen Laktation von einer Vorschädigung und damit von erschwerten Bedingungen für eine Zweit-Therapie ausgegangen werden musste. Ausgeschlossen waren ebenso akute Mastitiden, die durch Zitzenverletzungen entstanden waren.

2.4 Verblindung

Der Status der Verblindung von Tierhalter und Therapeut zu den verschiedenen Zeitpunkten einer Erstbehandlung erkrankter Tiere wird in Abbildung 2-1 veranschaulicht.

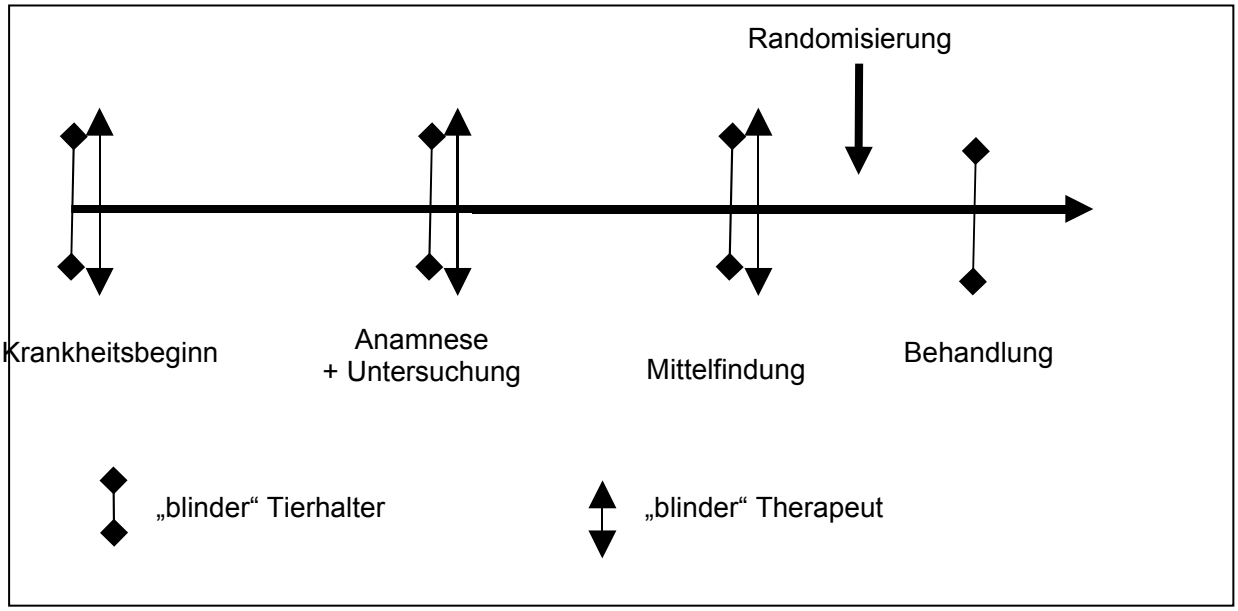


Abbildung 2.1: Status der Verblindung von Tierhalter und Therapeut im Verlauf der Erkrankung

Beide Personen, Tierhalter wie Therapeut, blieben von der Feststellung der akuten Mastitis über die Anamnese und Untersuchung bis hin zur Mittelfindung „blind". Nachdem ein homöopathisches Mittel gefunden wurde, erfolgte durch die unter 2.3 beschriebene Randomisation auf eines der drei Behandlungsverfahren. Ab diesem Zeitpunkt kannte der Therapeut die Behandlungsvariante, die Verblindung des Tierhalters blieb aber für die Gruppen Homöopathie und Placebo bestehen. Somit wurde einer Einfach-Blindheit Rechnung getragen, da die Anamnese unabhängig von der Behandlungsvariante erfolgte.
Aufgrund der Gefahr des Auftretens von iatrogenen Mastitiden und bestehender Erfahrungen von Projektratsmitgliedern aus anderen Versuchen sollten den erkrankten Tieren der Placebo- und Homöopathie- Gruppe keine Euterinjektoren auf Kochsalz-Basis als Placebo verabreicht werden. Dem standen auch Tierschutzgedanken und eine mögliche Beeinflussung der Versuchsergebnisse entgegen. Aus diesen Gründen wurde vom Projektrat der Beschluss gefasst, die Applikationsformen nicht zu vereinheitlichen, so dass keine Doppelblindstudie durchgeführt werden konnte.

2.5 Befunderhebungen

Anamnese und Mittelfindung

Zu Beginn einer akuten Mastitis wurde eine klinische Untersuchung des erkrankten Tieres anhand des als Anhang A1 aufgeführten Anamnesebogens durchgeführt. Dieser wurde auf Vorschlag der Vertreter der Homöopathie erarbeitet. Es bestand im Projektrat Übereinstimmung in der Einschätzung, dass es in der Praxis nicht möglich ist, deutlich darüber hinausgehende Symptome zu erfassen. Es handelte sich dabei um einen Entscheidungsbaum zur Mittelfindung, um diese transparent und nachvollziehbar werden zu lassen. Auch diente er dem unter 2.9 genannten Gutachter zur Kontrolle der homöopathischen Mittelfindung. Mit Hilfe des Anamnesebogens konnten alle Befunde der Tieruntersuchung, aber auch die darüber hinausgehenden, für die homöopathische Mittelfindung dennoch wichtigen Befunde wie Konstitutionstyp, Wetter, Modalitäten und auffällige Symptome geprüft und dokumentiert werden. Der dazugehörende Repertorisationsbogen beinhaltete alle Mittel, deren Arzneimittelbilder in verschiedenen Literaturquellen in Bezug zur Mastitis-Behandlung genannt wurden. Außerdem bestand bei auffälligen Befunden stets die Möglichkeit, diese anhand des Computerprogramms „RADAR®" zu repertorisieren.

Klinische Untersuchung und Milchprobenentnahme

Eine klinische Untersuchung anhand des oben genannten Entscheidungsbaumes fand an den Tagen 0, 1, 2, 7, 14 und 28 nach Behandlungsbeginn statt. Sie beinhaltete neben einer Allgemeinuntersuchung des Tieres eine adspektorische und palpatorische Untersuchung der

Zitzen und des Euters sowie eine grobsinnliche Untersuchung des Eutersekrets. Die klinischen Untersuchungen wurden von der Therapeutin durchgeführt. Die Befunde wurden nach einem modifizierten „Rosenberger-Score“ (ROSENBERGER, 1996) eingeteilt und dokumentiert (siehe Anhang A5). Zum Zeitpunkt des Auftretens der Mastitis sowie an den Tagen 7, 14, 28 und 56 nach Behandlungsbeginn wurden Viertelanfangsgemelksproben von allen 4 Euterviertеln des erkrankten Tieres gezogen. Zur besseren Beurteilung wurde am Tag 56 eine Doppelprobe entnommen. Da die Gemelksproben direkt bei der Feststellung der Erkrankung entnommen wurden und aus dem Anfangsgemelk stammen sollten, wurde die Probe am Tag 0 in den meisten Fällen von den Tierhaltern bzw. Melkern gezogen. Die Probenentnahme erfolgte entsprechend den Leitlinien zur Entnahme von Milchproben unter antiseptischen Bedingungen (DVG, 2000). Nach dem Vormelken wurde die Euterbasis und die Zitzen trocken gereinigt. Anschließend wurden die Zitzenkuppen mittels Einmalpapiertüchern und 98%igem Ethanol desinfiziert. Es wurden erneut 2 bis 3 Strahlen Milch ermolken und verworfen. Dann erfolgte die antiseptische Entnahme der Milchproben mit einem Volumen von etwa 10 ml in ein steriles, verschließbares Kunststoffröhrchen, das zur Konservierung etwa 1,5 ml Borsäure enthielt. Damit auch die Melker die Probenentnahme nach dieser Methode durchführten, wurde ihnen ein „Plan zur Entnahme von Milchproben“ zur Verfügung gestellt, anhand dessen auch die Einweisung erfolgte. Dieser ist dem Bericht als Anhang A6 beigefügt. Die so entnommenen Milchproben wurden so zeitnah wie möglich an das Hessische Landeslabor in Gießen versandt, das sie nach maximal 48 Stunden erreichten.

Randomisation

Die Tiere, bei denen eine subklinische bzw. akute Mastitis diagnostiziert wurde, wurden randomisiert den drei Behandlungsgruppen Homöopathie, Chemotherapie und Verabreichung eines Placebos zugeteilt. Die Verteilung erfolgte per Würfel, wobei die Zahlen 1 und 4 für Homöopathie, 2 und 5 für Chemotherapie und 3 und 6 für Placebo standen. Da der Vorversuch vor allem der Einübung in das homöopathische Behandlungsverfahren diente, wurde hier teilweise von der Randomisation zur Erhöhung der homöopathischen Fallzahl abgewichen. So konnte zur Behandlung der subklinischen Mastitiden das homöopathische Behandlungsverfahren an 30 Vierteln getestet werden. Das chemotherapeutische Behandlungsverfahren kam bei 12 Vierteln zum Einsatz. Das Placebo wurde bei 23 subklinischen Mastitiden verabreicht. Des Weiteren konnten im Vorversuch akute Mastitiden von 29 Tieren mit 35 erkrankten Euterviertеln behandelt werden. Im Hauptversuch ergab sich eine Gesamt- Fallzahl von 136 Kühen mit 147 akut erkrankten Euterviertеln. Auf das homöopathische Behandlungsverfahren entfiel unter Beibehaltung der Randomisation eine Fallzahl von 58 Vierteln. Das allopathische Behandlungsverfahren kam bei 46 Vierteln zum Einsatz und das Placebo wurde an 43 an akuter Mastitis erkrankten Viertel verabreicht.

2.6 Behandlungsmethoden

Alle in die Untersuchung einbezogenen Tiere bekamen die Mittel im Melkstand verabreicht bzw. wurden dafür im Fressgitter fixiert. Die Erstbehandlung erfolgte durch die versuchsdurchführende Tierärztin, die Nachbehandlungen durch die Melker.

Das homöopathische Behandlungsverfahren

Dieses Behandlungsverfahren erfolgte nach den Regeln der klassischen Homöopathie. Hierbei kam die Simile-Regel zum Einsatz, wobei jede Kuh individuell und passend zur Gesamtheit der Symptome behandelt wurde (Organon, §§ 273, 274). Entsprechend den Regeln Hahnemann´s wurde immer nur ein Mittel zur gleichen Zeit verwendet. Alle Homöopathika waren von der Deutschen Homöopathie-Union (DHU) hergestellt worden. Die Mittel wurden oral in Form von in Wasser gelösten Globuli mit Hilfe einer Einmalspritze verabreicht. Pro Verabreichung wurden 10 Globuli eingegeben, die sich für jede Gabe abgezählt in Reagenzröhrchen befanden. Hierin erfolgte auch die Auflösung in Wasser. Die Applikationsintervalle richteten sich gemäß der homöopathischen Lehre nach der Potenz. Um die Subjektivität der Mittelfindung weitmöglichst auszuklammern, wurde die Mittelwahl anhand des Anamnesebogens durch einen unabhängigen Gutachter überprüft.

Zur Behandlung der subklinischen Mastitiden wurde vorrangig mit Konstitutionsmitteln bzw. ausschwemmenden Mitteln gearbeitet. Eingesetzt wurden vor allem Mittelpotenzen (C 30), in einigen Fällen aber auch Hochpotenzen (C 200). Der Behandlungszeitraum umfasste mindestens fünf Tage bis längstens drei Wochen.

Bei der Behandlung der akuten Mastitiden kamen vorrangig Tiefpotenzen (D 6, D 8, D 12), vereinzelt auch Mittelpotenzen (C 30) und nur selten Hochpotenzen (C 200) zum Einsatz. Die Verabreichung dauerte mindestens fünf Tage bis längstens vier Wochen. Zu Erkrankungsbeginn wurde ein Homöopathikum in den meisten Fällen als Tiefpotenz zweimal täglich verabreicht. Änderten sich die Krankheitssymptome im Verlauf der Erkrankung, war ein Wechsel zu dem Homöopathikum angezeigt, das die beste Übereinstimmung zwischen Arzneimittel- und Krankheitsbild aufwies. Alle eingesetzten Homöopathika sind im Anhang A7 aufgeführt.

Das chemotherapeutische Behandlungsverfahren

Bei dem chemotherapeutischen Behandlungsverfahren wurde nach den Empfehlungen der Antibiotika-Leitlinien (ArgeVet u. BTK) vorgegangen. Die Auswahl des Antibiotikums richtete sich nach den durchgeführten Antibiogrammen der unter 2.1 beschriebenen Bestandsuntersuchungen sowie der Viertelgemelksproben des Erkrankungstages einer akuten Mastitis. Alle nachgewiesenen Fälle von Staphylokokken und Streptokokken zeigten eine

hohe Empfindlichkeit gegenüber dem halbsynthetischen Penicillin Cloxacillin. Primär wurde auf allen drei Betrieben das gleiche Cloxacillin-Produkt (Cloxacillin 1000® mit 1000 mg Cloxacillin-Natrium, Fa. Medistar) angewandt. Bei einer subklinischen Mastitis, bei der *Escherichia coli* nachgewiesen wurde, kam der Wirkstoff Cefquinom (Cobactan® LC, Fa. Intervet, 1 Injektor enthält 75 mg) zum Einsatz. Der Behandlungszeitraum der subklinischen Mastitiden umfasste 3 aufeinanderfolgende Tage. Die Applikationen erfolgten einmal täglich ausschließlich intrazisternal.
Auch bei den akuten Mastitiden wurde die Erstbehandlung bis zum Vorliegen eines Resistenztestes mit dem o. g. Cloxacillin durchgeführt. In den Fällen, in denen ein Keim nicht empfindlich auf Cloxacillin reagierte, wurde auf ein Cephalosporin gewechselt. Hier kam in den meisten Fällen der Wirkstoff Cefquinom (Cobactan® LC, Fa. Intervet, 1 Injektor enthält 75 mg) zum Einsatz. Die Applikationsintervalle richteten sich nach den Herstellerangaben. Eine Behandlung wurde bis zur Erlangung der Flockenfreiheit durchgeführt, mindestens aber 3 Tage lang.

Verabreichung eines Placebos
Das eingesetzte Placebo bestand aus unarzneilichen Milchzuckerglobuli der Deutschen Homöopathie-Union (DHU). Hiervon wurden analog zu den Homöopathika pro Applikation 10 Globuli in einem Reagenzröhrchen in Wasser gelöst und mit einer Einmalspritze zweimal täglich an 5 aufeinanderfolgenden Tagen oral verabreicht.

2.7 Behandlungsgruppenwechsel

Generell wurde ein Gruppenwechsel von einer Behandlungsgruppe zur anderen bei Stagnation bzw. Verschlechterung der Lokalsymptome durchgeführt.

Gruppenwechsler Homöopathie und Chemotherapie
Diese wechselten in die jeweils andere Behandlungsgruppe. Ein Wechsel der homöopathisch behandelten Fälle in die Chemotherapie- Gruppe (GWH) war immer dann angezeigt, wenn mit den o.g. Abweichungen der Lokalsymptome Störungen des Allgemeinbefindens einhergingen. Des Weiteren wurde ein Wechsel zur chemotherapeutischen Behandlung nach mehrmaligem Mittelwechsel innerhalb der homöopathischen Therapiegruppe, bedingt durch mehrfache Änderungen der Symptome, vorgenommen. Der Wechsel von Chemotherapie zu Homöopathie (GWC) wurde nur bei nachweislich negativem Keimgehalt in der Viertelgemelksprobe vom Erkrankungstag vollzogen, kombiniert mit einer Nicht- Besserung der Symptome innerhalb der ersten Woche.

Gruppenwechsler Kontrollgruppe

Zeigte sich während der 5-tägigen Placebo-Verabreichung keine Besserung, wurde das Behandlungsverfahren gewechselt. Handelte es sich noch immer um die katarrhalische Form der Mastitis, erfolgte eine erneute Randomisation der Tiere in das homöopathische (GWK_H) oder das chemotherapeutische Behandlungsverfahren (GWK_C). Kam jedoch eine Störung des Allgemeinbefindens (v.a. Fieber) hinzu oder bestand eine phlegmonöse Mastitis, wurde das Tier aus der Randomisation ausgeschlossen (siehe 2.3). Es erfolgte eine lokale chemotherapeutische Behandlung, meistens in Kombination mit einem systemisch verabreichten Antibiotikum und einem nichtsteroidalen Antiphlogistikum.

2.8 Zeitpunkte der Überprüfung des Behandlungserfolges

Die Nachuntersuchungen der subklinisch erkrankten Tiere erfolgten an den Tagen 7, 14, 28 und 56 nach Behandlungsbeginn. Zu diesen Zeitpunkten wurden Viertelanfangsgemelksproben entnommen und einer zytobakteriologischen Untersuchung (siehe 2.5) für die Beurteilung der Behandlungserfolge unterzogen.
Für die Beurteilung der Heilung der akuten Mastitiden wurden Untersuchungen an den Tagen 1, 2, 7, 14, 28 und 56 durchgeführt. An diesen Tagen erfolgte eine klinische Untersuchung, bestehend aus einer grobsinnlichen Untersuchung des Eutersekrets und der Erhebung eines Palpationsbefundes. Die Entnahme von Viertelgemelksproben erfolgte jeweils an den Tagen 7, 14, 28 und 56, wobei am letzten Termin jeweils Doppelproben entnommen wurden.

2.9 Überprüfung der Mittelwahl

Um zu verhindern, dass statt des Homöopathikums die Eignung des diagnostizierenden Tierarztes geprüft wird, wurden die Befunderhebungen schriftlich durch den als Anhang A1 dargestellten Anamnesebogen festgehalten und so zeitnah wie möglich an einen externen Gutachter gesandt. Dieser sollte beurteilen, ob die Mittelwahl dem aktuellen Wissensstand entspricht. Diese Aufgabe wurde von dem Tierarzt Uwe Scharf wahrgenommen.

Im Falle der Chemotherapie standen im Laufe des Projektes vielzählige Antibiogramme zur Verfügung, um die Eignung des eingesetzten Antibiotikums zu prüfen. Die Antibiogramme stammten einerseits aus den Bestandsuntersuchungen, die im Vorversuch durchgeführt wurden. Außerdem wurde ein Antibiogramm von jeder bakteriologisch positiven Viertelgemelksprobe des Erkrankungstages einer akuten Mastitis erstellt.

2.10 Laboruntersuchungen

2.10.1 Zytobakteriologische Untersuchung der Milchproben

Die Bestimmung der Zellzahl erfolgte mit der fluoreszenzoptischen Methode (Fossomatic 360, Foss Electric, Dänemark; IDF, 1995) im Milchlabor des Hessischen Landeslabors in Gießen. Zur kulturell-bakteriologischen Untersuchung wurden die Viertel-

anfangsgemelksproben mit einem Glasstab auf einer geviertelten Agarplatte (Columbiaagar; Oxoid, Wesel) mit 5% Rinderblut und 0,1% Äskulin ausgestrichen und anschließend für zunächst 18-24 h, nach der Erstablesung für weitere 24 h bei 37°C aerob bebrütet. Die Beurteilung erfolgte nach 24 und 48 h entsprechend den Vorgaben der Leitlinien zur Isolierung und Identifizierung von Mastitiserregern (DVG, 2000).

Als *Corynebacterium spp.* wurden dementsprechend die Kolonien angesprochen, die weißlich gefärbt mit rauer Oberfläche, nur stecknadelspitz-groß und erst nach 48 h deutlich erkennbar waren. Stecknadelkopf-große, grau-weißliche bis goldgelbe Kolonien wurden als Staphylokokken identifiziert. Zur weiteren Differenzierung wurde ein Koagulase-Test mit 0,5ml verdünntem Kaninchenplasma durchgeführt. Bei positivem Testergebnis und bei Vorliegen einer Hämolyse (α- und/oder β-Hämolyse) wurden die Kolonien als *Staphylococcus (S.) aureus* bezeichnet. Fiel der Test negativ aus, wurden die Kolonien als Koagulase-negative Staphylokokken angesprochen. Der Koagulase-Test wurde auch bei Kolonien durchgeführt, die in Reinkultur ohne Hämolyse auf der Agar-Platte anzüchtbar waren und bei denen ein Zellgehalt über 1 Millionen Zellen/ml Milch gemessen wurde, um auch den selten vorkommenden, nicht- hämolysierenden *S. aureus* identifizieren zu können. Stecknadelspitz-große, punktförmig-flache Kolonien mit mattem Glanz deuteten auf Streptokokken hin. Um diese in unklaren Fällen von Staphylokokken abzugrenzen, wurde ein Objektträger-Test nach Blobel und Schließer (1994) auf Katalasebildung durchgeführt. Dieser fällt bei Streptokokken negativ aus, d.h. bei einer Verreibung von Kolonien mit H_2O_2 auf einem Objektträger bilden sich keine Bläschen. Zur Differenzierung der Streptokokken wurde der Äskulinabbau sowie die Hämolyseform herangezogen. Äskulin-negative Streptokokken wurden als *Streptococcus* (*S.) dysgalactiae* identifiziert, wenn eine α-Hämolyse vorhanden war und sie serologisch der Lancefield-Gruppe C (Phadebact® Streptococcus Test C) zugeordnet werden konnten. Lag eine ß-Hämolyse vor, wurden sie als ß-hämolysierende Streptokokken bezeichnet. Da diese im Rahmen der Studie nicht auftraten, wird auf die Differenzierung nicht weiter eingegangen. Die über die Routine-Diagnostik hinausgehende weitere Differenzierung der Äskulin-positiven Streptokokken wird unter 2.10.3 näher beschrieben. Lagen große, weißgraue, schleimig-glänzende Kolonien zur Beurteilung vor, die Wachstum auf GASSNER-Agar (Oxoid) zeigten, wurden sie als coliforme Keime bzw. Pseudomonaden angesprochen. Zur Identifizierung der Pseudomonaden diente ein positiv verlaufender Oxidase-Test, bei dem sich der Teststreifen (Oxoid) nach Abtupfen von Koloniematerial bläulich färbt. Als *E. coli* wurden innerhalb der oxidasenegativen coliformen Keime alle auf GASSNER-Agar blaugrün wachsende Kolonien (Laktoseabbau) beurteilt, die zusätzlich positiv im Indol-Test durch eine Rotfärbung von Kovács-Reagenz (Oxoid) auf einem beimpften SIM-Agar (Oxoid) reagierten. Wuchsen auf Blutagar rot gefärbte Kolonien, die sich auf GASSNER-Agar als hell- bis gelbgrüne Kolonien anzüchten ließen und im Indol-Test negativ reagierten, wurden diese als *Serratia spp*. angesprochen. Zeigten auf einem GASSNER-Agar gleichgefärbte Kolonien ein charakteristisches ausschwärmendes

Wachstum, wurde die Diagnose *Proteus spp.* gestellt. Auf Blutagar meist erst nach 48 h als kleine bis mittelgroß wachsende, weiße Kolonien mit typischem Hefegeruch, die auf SABOURAUD-Agar anzüchtbar sind, wurden als Hefen beurteilt. Die Diagnose wurde durch den lichtmikroskopischen Nachweis von großen, rundlich-ovalen Zellen mit teilweiser Sprossung im Nativ-Präparat abgesichert. Prototheken liesen sich von Hefen durch eine Granulierung der Kolonieoberfläche sowie im Nativpräparat durch das Vorhandensein von Endosporen unterscheiden, die durch Platzen der Zellwand freigesetzt wurden. Stecknadelspitz-große, durchsichtige Kolonien, die auf Blutagar ebenfalls erst nach 48 h mit vollständiger Hämolyse wuchsen und im CAMP-Test mit *S. aureus* negativ reagierten, wurden als *Arcanobacterium pyogenes* beurteilt. Die Diagnose „Schimmelpilze“ wurde bei Vorliegen von weiß-grauen, grünlichen Kolonien mit ausgefranstem Rand und ausgeprägter Hyphen-Bildung gestellt. Bei Wachstum von mehr als 3 verschiedenen Keimen einer Viertelgemelksprobe auf einer Agar-Platte wurde diese als kontaminiert beurteilt. Die quantitative Erfassung der Kolonien erfolgte anhand der Einteilung geringer (5-10 Kolonien), mäßiger (10-50 Kolonien) und starker Keimgehalt (> 50 Kolonien bzw. konfluierendes Wachstum).

2.10.2 Empfindlichkeitsprüfung

Zur Empfindlichkeitsprüfung isolierter Mastitis-Erreger gegenüber ausgewählten Antibiotika wurde der Agar-Diffusionstest angewandt, wobei die antibiotikahaltigen Blättchen auf der Basis der DIN-Norm 58 940 auf einem mit dem Testkeim beimpften Mueller-Hinton-Agar mit Blut, bei Testung coliformer Keime auf Mueller-Hinton-Agar ohne Blut, gestempelt wurden. Im Verlauf des Hauptversuchs wurden vor allem von den Viertelgemelksproben der akut erkrankten Euterviertel Antibiogramme zur Überprüfung der Mittelwahl erstellt. Grundlage für die Bewertung der Empfindlichkeitsprüfung, die nach 24stündiger Inkubation bei 37°C erfolgte, war die „Arbeitsanleitung für die Resistenzbestimmung schnell wachsender Bakterien in der Veterinärmedizin“ des Arbeitskreises für Veterinärmedizinische Infektionsdiagnostik in der DVG (AVID, 1999).

2.10.3 Differenzierung der Äskulin-positiven Streptokokken

Im Vorversuch wurden v.a. auf Betrieb C vermehrt Äskulin-positive Streptokokken nachgewiesen, die auch bei der Untersuchung der Viertelgemelksproben der akuten Mastitiden vom Erkrankungstag eine große Rolle spielten. Um eine Aussage über die Pathogenität verschiedener Umweltstreptokokken in den 4 Betrieben sowie deren bakteriologische Heilungsraten treffen zu können, wurde es vom Projektrat für wichtig erachtet, eine weitergehende Differenzierung dieser durchzuführen.

Aufbewahrung der Streptokokken-Isolate

Da die Isolate zusammen am Ende der Versuchslaufzeit differenziert werden sollten, wurden sie zur Asservierung in Rinderserum, das 5% Glucose enthielt, suspendiert und bei –20°C tiefgefroren. Am Versuchsende wurden die Isolate aufgetaut, auf Blutagar ohne Äskulin ausgestrichen und 24 h bei 37°C unter aeroben Bedingungen bebrütet.

2.10.3.1 Biochemische Differenzierung

Um die Äskulin-positiven Streptokokken auf Speziesebene zu identifizieren, erfolgte eine biochemische Differenzierung mit Hilfe des API-20-STREP-Systems (BioMérieux, Nürtingen). Dieses dient der Identifizierung der meisten in der human- und veterinärmedizinischen Diagnostik relevanten Streptokokken und umfasst 20 biochemische Reaktionen. Die Testdurchführung sowie die Diagnosestellung erfolgte laut der Arbeitsanleitung des Herstellers.

2.10.3.2 Molekularbiologische Differenzierung mittels PCR

Zur Absicherung der biochemischen Streptokokken- Identifizierung und zur Differenzierung von *Streptococcus parauberis* wurde anschließend eine t-DNA-PCR modifiziert nach ZSCHÖCK et al. (2005) durchgeführt.

Probenvorbereitung

Es wurde von allen asservierten Streptokokken- Isolaten sowie von beiden Referenzstämmen (*S. uberis*: ATCC-Stamm Nr. 19436, *S. parauberis*: Feldstamm) eine Subkultur auf Rinderblut-Äskulin-Agar-Platten (Merck AG) angelegt und diese 24 h bei 37°C bebrütet. Anschließend wurden 3-5 Kolonien von der Nähragarplatte in ein steriles 0,5ml-Reaktionsgefäß mit 50µl sterilem TE-Puffer (1mM EDTA, 10mM Tris-HCl, ph 8,0) überführt und suspendiert. Das Gemisch wurde anschließend 10 min bei 100°C gekocht und für eine spätere Aufarbeitung bei -20°C eingefroren.

DNA-Präparation

Nach dem Auftauen wurden die Proben sowie die Positiv-Kontrollen 5 min bei 14.000 Umdrehungen/min in einer Tischzentrifuge für Mikroliter-Reaktionsgefäße (20.000 x g, Eppendorf 5417C) zentrifugiert, um die DNA in den Überstand zu bringen. Das PCR-Reaktionsgemisch (Mastermix) mit einem Gesamtvolumen von 20 µl setzte sich wie folgt zusammen: 1µl template (t-)DNA, 14,9µl Aqua dest., 2,0µl 10xPCR-Puffer (100mM Tris-HClpH 8,3 mit 500mM KCl und 15mM MgCl2, Sigma), je 0,4µl dNTP-Mix A,C,G,T (je c=2,5mM, Biozym) und Magnesiumchlorid, je 0,5 µl Primer T3B und T5A (MWG Biotech AG) sowie 0,3µl Taq-DNA-Polymerase (Sigma). Zur Durchführung der PCR wurde ein Thermocycler (Biometra T3) mit folgenden Zyklusbedingungen benutzt: initiale Denaturierung der DNA bei 94°C für 3 min, gefolgt von 30 Zyklen Primer-Annealing bei

94°C für 30 Sekunden, 59°C für 30 Sekunden sowie 72°C für 2 Minuten und abschließender Elongationsphase von 7 Minuten bei 72°C.
Die Amplifikate wurden mittels Agarose-Gelelektrophorese (Elektrophoresekammer BM 100; Boehringer Ingelheim, Heidelberg) bei 80V für 70 min dargestellt. Dazu wurden 8-10µl des PCR-Gemisches einem 3%igen (g/V) Agarosegel (Bio-Whittaker) in TBE-Puffer 1:10 (1M Tris, 1M Borsäure, 20 mM EDTA) zugesetzt. Als Längenstandard diente Marker 23 (Fermentas). Die anschließende Färbung mit Ethidiumbromid (Merck), das in ultraviolettem Licht fluoresziert, diente der DNA-Darstellung in Form von hellen Banden vor dunklem Hintergrund.

2.11 Begriffserklärungen

Klinische Befundentwicklung

Die klinische Befundentwicklung wurde anhand des **Palpationsbefundes** sowie des **adspektorischen Milchbefundes** an den verschiedenen Untersuchungstagen beurteilt. Die Erfassung der Befunde erfolgte nach einem Befundschlüssel (Score), modifiziert nach Rosenberger (1990). Beide Schlüssel werden im Anhang A5 dargestellt. Als klinisch ohne besonderen Befund (obB) wurde ein Euterviertel dann bewertet, wenn der Palpationsbefund höchstens grobkörnig, aber weich (Score 0 oder 1) war und der Milchbefund höchstens als wässrig bei erhaltendem Milchcharakter ohne Flocken (Score 0 oder 1) beschrieben wurde.

Bakteriologische Befundentwicklung

Die bakteriologische Befundentwicklung wurde anhand der labordiagnostischen Ergebnisse der eingesandten VAGs zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten beurteilt. Ein Viertel galt dann als bakteriologisch obB, wenn der Keim des Erkrankungstages in den VAGs der nachfolgenden Untersuchungszeitpunkte nicht mehr nachweisbar war. *Corynebacterium spp.* wurde als apathogen bewertet, wobei dessen Nachweis unter die Einteilung „kein Keim nachweisbar“ fällt.

Zytologische Befundentwicklung

Die adspektorische Diagnose „Flocken“ wurde in der Auswertung durch die Zellzahl 15 Millionen/ ml Milch ersetzt, da ein so verändertes Sekret nicht mittels fluoreszenzoptischen Methode bestimmt werden konnte.
Als zytologisch obB wurde ein Euterviertel dann beurteilt, wenn die gemessene Zellzahl den Wert von 100.000 Zellen/ml Milch nicht überschritt.

Vollständige Heilung

Ein Euterviertel galt dann als vollständig geheilt, wenn alle vier untersuchten Parameter (Palpationsbefund, adspektorischer Milchbefund, bakteriologischer und zytologischer

Befund) die oben genannten Zielgrößen erreichten. Damit entspricht die vollständige Heilung einer *‚Restitutio ad integrum'*.

2.12 Statistische Methoden

Die statistischen Auswertungen erfolgten am Biometrischen Zentrum für Erfahrungsmedizin der Karl und Veronica Carstens-Stiftung nach den jeweils gültigen SOPs (standard operating procedures) mit dem statistischen Analysepaket SAS 9.1 (SAS Inc, Cary NC, USA).

Alle Auswertungen basieren auf dem jeweiligen Euterviertel, zwei Euterviertel einer erkrankten Kuh wurden dabei als unabhängig voneinander angenommen. Als Auswertungspopulation diente ausschließlich die intention-to-treat-Population, d.h. alle in die Studie eingeschlossenen Kühe, unabhängig davon, ob sie mit der zugeteilten Therapie bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes behandelt wurden oder nicht. Gruppenwechsler wurden im Sinne eines Therapieversagens dabei nach der last observation carried forward (locf) Methode ausgewertet, d.h. sie wurden mit dem letzten verfügbaren Befund vor ihrem Gruppenwechsel bis zum Ende der Untersuchung mitgeführt. Fehlende Werte wurden ebenfalls nach dieser Methode ersetzt.

Stetig skalierte Parameter wurden, unabhängig eines Vorliegens einer Normalverteilung, über Mittelwert, Standardabweichung (s), Median, Quartile und Extrema (Min., Max.) dargestellt. Für ordinal und nominal skalierte Parameter wurden Häufigkeitszählungen präsentiert.

Gruppenvergleiche von Parametern, die vor Therapiebeginn erhoben wurden, dienten der Überprüfung der Randomisation auf vergleichbare Verteilung. Sie erfolgten für nominale und ordinale Parameter über Chi-Quadrat-Tests bzw. für stetige Parameter über Kruskal-Wallis-Tests.

Die Hypothesen, ob sich jeweils zwei Gruppen hinsichtlich eines Verlaufsparameters unterscheiden, erfolgte innerhalb verallgemeinerter linearer Modelle, in denen der Wert des Zielparameters als Funktion der Gruppe, des Zeitpunktes der Messung, der Interaktion von Gruppe und Zeitpunkt sowie, falls vorhanden, des Baselinewerts modelliert wurde. Bei stetig skalierten Parametern wurde dabei eine Normalverteilung zugrundegelegt (bzw. eine Lognormalverteilung bei der Zellzahl), bei ordinal skalierten Parametern eine Multinomialverteilung und bei dichotomen Parametern eine Binomialverteilung. Als Signifikanzniveau wurde ein Wert von 5% definiert, eine multiple Adjustierung aller statistischen Tests erfolgte nicht.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse des Vorversuchs

Zusammengefasste Ergebnisse der Beurteilung von therapieresistenten Kühen

Die Beurteilung von therapieresistenten Kühen mit Hilfe eines Immunkompetenzprofils brachte folgendes Ergebnis: die 30 mit dem Paraimmunitätsinducer behandelten Tiere reagierten auf diesen Stimulus mit erhöhten Werten im Immunkompetenzprofil. Allerdings variierten die Reaktionen zwischen den einzelnen Tieren in hohem Maße, so dass keine eindeutige Zuordnung im Hinblick auf die Therapieresistenz möglich war. Es besteht weiterer Forschungsbedarf, um eine genauere Identifizierung von therapieresistenten Tieren vorzunehmen. Dieser Frage wird derzeit im Rahmen einer Doktorarbeit am Fachgebiet Tierernährung und Tiergesundheit an der Universität Kassel, Fachbereich Ökologische Agrarwissenschaften nachgegangen, die sich momentan in der Auswertungsphase befindet.

Ergebnisse der Behandlungen der subklinischen Mastitiden

Die Ergebnisse wurden mit Einverständnis der BLE im Oktober letzten Jahres auf der Tagung der IAVH (International Association of Veterinary Homeopathy) in Herrsching/ Ammersee sowie auf der Ökologischen Wissenschaftstagung im März diesen Jahres in Kassel präsentiert und dem Bericht als Anhang A8 angefügt.

3.2 Ergebnisse des Hauptversuchs

Insgesamt konnten auf 4 Betrieben während der Projektlaufzeit 169 Tiere mit 184 akut an einer durch Umwelterreger verursachten katarrhalischen Mastitis erkrankten Euterviertel in die Untersuchungen einbezogen werden. Die im Anschluss dargestellte Auswertung bezieht sich jedoch nur auf die akuten katarrhalischen Mastitiden, die während der Hauptversuchsphase auftraten und den unter 2.2 dargestellten Einschlusskriterien gerecht wurden. Diese wurden auf Kuhebene randomisiert in die beiden Behandlungsverfahren Homöopathie (H) und Chemotherapie (C) sowie in eine Placebo- Kontrollgruppe (K) verteilt. Die Ergebnisdarstellung erfolgt durchgehend auf Euterviertelebene. Tabelle 3.1 zeigt die Anzahl der behandelten Euterviertel in Abhängigkeit von den drei Behandlungsgruppen sowie aufgeteilt auf die vier Betriebe.

Im Versuchszeitraum September 2003 bis Juli 2005 konnten insgesamt 147 akut an einer katarrhalischen Mastitis erkrankte Euterviertel von 136 Tieren in die Untersuchungen

einbezogen werden. 58 Euterviertel (39,5%) wurden homöopathisch, 46 (31,3%) chemotherapeutisch behandelt und 43 Euterviertel (29,2%) dienten durch die Verabreichung eines Placebos als Kontrollgruppe. Die meisten Eutererkrankungen wurden auf Betrieb C (41,5%) behandelt.

In der weiteren Ergebnisdarstellung beziehen sich die Angaben zu den Fallzahlen auf die behandelten Euterviertel.

Tabelle 3.1: Anzahl aller behandelten Euterviertel in der Hauptversuchsphase, aufgeteilt in die Behandlungsgruppen und die landwirtschaftlichen Betriebe und prozentuale Angaben bezogen auf die Gruppengesamtheit

Gruppe	Betrieb								Gesamt	
	A		B		C		D			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
H	16	27,6	16	27,6	21	36,2	5	8,6	**58**	100,0
C	9	19,6	15	32,6	20	43,5	2	4,3	**46**	100,0
K	7	16,3	12	27,9	20	46,5	4	9,3	**43**	100,0
Gesamt	32	21,8	43	29,3	**61**	41,5	11	7,5	**147**	100,0

Bei den erkrankten Tieren war das linke Vorderviertel am häufigsten (n = 39) betroffen, dicht gefolgt von dem rechten Vorderviertel (n = 38). Die beiden Hinterviertel erkrankten in jeweils 35 Fällen an einer akuten katarrhalischen Mastitis.

Die Tabellen 3-2 und 3-3 geben einen Überblick über die durchschnittliche Laktationszahl der behandelten Tiere sowie deren Laktationsstatus.

Die erkrankten Tiere befanden sich im Mittel in der dritten (2,7) Laktation. Die Spanne reichte von der ersten bis zur neunten Laktation, wobei sich die Hälfte der Tiere, deren erkrankte Euterviertel homöopathisch behandelt wurden, maximal in der zweiten Laktation befanden, die Tiere des chemotherapeutischen Behandlungsverfahrens und der Kontrollgruppe in der dritten Laktation.

Tabelle 3.2: Durchschnittliche Laktationszahl der Versuchstiere in den Behandlungsgruppen

Gruppe	Mittelwert	s	Median	unteres Quartil	oberes Quartil	Min.	Max.
H	2,7	1,8	2,0	1,0	4,0	1,0	9,0
C	2,5	1,1	3,0	2,0	3,0	1,0	5,0
K	2,9	1,3	3,0	2,0	4,0	1,0	5,0
Gesamt	**2,7**	1,5	3,0	1,0	4,0	**1,0**	**9,0**

Die Tiere erkrankten im Durchschnitt am 97. Tag nach der Kalbung (Laktationstag). In der Placebo-Gruppe erkrankten sie im Durchschnitt nach 114 Laktationstagen und damit 17 Tage später, in der Homöopathie-Gruppe mit 80 Tagen im Durchschnitt 17 Tage früher. Die Mastitiden traten frühestens am 2. und spätestens am 401. Laktationstag auf.

Tabelle 3.3: Durchschnittlicher Erkrankungstag *post partum (p. p.)* im Laktationsverlauf der Versuchstiere in den Behandlungsgruppen

Gruppe	Mittelwert	s	Median	unteres Quartil	oberes Quartil	Min.	Max.
H	79,5	75,6	69,5	9,0	122,0	2,0	260,0
C	103,4	86,8	77,0	30,0	171,0	2,0	355,0
K	114,9	85,3	101,0	52,0	161,0	2,0	401,0
Gesamt	**97,3**	82,9	86,0	23,0	157,0	2,0	401,0

Dementsprechend variierten die dem Erkrankungstag am nächsten liegenden Milchmengen der behandelten Kühe in der MLP, wobei sich diese in den verschiedenen Behandlungsgruppen nicht wesentlich voneinander unterschieden. Beide Extrema (11,4 kg bzw. 63,9 kg) befanden sich in der chemotherapeutischen Behandlungsgruppe. 75% aller erkrankten Euterviertel wiesen vor Erkrankungsbeginn eine Milchmenge zwischen 25,5 kg und 40,2 kg Milch pro Tag auf, wobei der Mittelwert bei 32,8 kg Milch lag.
Des Weiteren wurden die letzten Gesamtgemelks- Zellzahlen vor dem Auftreten der akuten Mastitis in der MLP betrachtet. Hier wiesen 75% aller untersuchten Euterviertel eine Zellzahl zwischen 11.000 und 249.000 Zellen/ ml Milch auf, wobei der Mittelwert in der homöopathischen Behandlungsgruppe bei 430.000, in der chemotherapeutischen Behandlungsgruppe bei 267.000 und in der Kontrollgruppe bei 636.000 Zellen/ml Milch lag. Trotz der großen Spanne der Werte waren die Unterschiede (s. Tabelle 3.5) nicht signifikant.

Insgesamt konnte bei 56 Euterviertel (38,1%) in der am Erkrankungstag gezogenen Viertelgemelksprobe kein Keim isoliert werden, d.h. diese waren an einer klinisch unspezifischen Mastitis erkrankt. In der Placebo-Gruppe fiel die bakteriologische Untersuchung bei knapp der Hälfte (46,5%) der Viertelgemelksproben negativ aus (siehe Tabelle 3.4).

Tabelle 3.4: Einteilung der behandelten Euterviertel nach positivem Keimbefund am Erkrankungstag in den einzelnen Behandlungsgruppen

Gruppe	BU negativ		BU positiv		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
H	19	32,8	39	67,2	58	100,0
C	17	37,0	29	63,0	46	100,0
K	20	46,5	23	53,5	43	100,0
Gesamt	**56**	38,1	**91**	61,9	147	100,0

3.2.1 Randomisation

Die Zufallszuteilung wurde durch die Berechnung der Abhängigkeiten zwischen den Behandlungsgruppen und den in den Tabellen 3.2 bis 3.4 beschriebenen Ausgangsbedingungen überprüft. Das Ergebnis ist in Tabelle 3.5 dargestellt.

Tabelle 3.5: Berechnung der Abhängigkeiten der Verteilung in die Behandlungsgruppen von den angegebenen Ausgangsbedingungen

	p-Wert (Chi-Quadrat-Test)	p-Wert (Kruskal-Wallis-Test)
Betrieb	0,751	-
Euterviertel	0,744	-
Anzahl der Laktationen	-	0,252
Erkrankungstag p.p.	-	0,064
MLP-Milchmenge vor Erkrankung	-	0,612
MLP-Zellzahl vor Erkrankung	-	0,108
Positiver bakterieller Befund	0,365	-

Es konnten keine signifikanten Unterschiede der Ausgangsbedingungen innerhalb der randomisierten Gruppen festgestellt werden, so dass von einer Gleichverteilung von möglichen Störgrößen ausgegangen werden kann.

3.2.2 Gruppenwechsel

Milchkühe, deren Symptome sich im Verlauf einer Behandlung verschlechterten bzw. die keine Besserung zeigten, wurden als Therapieversager eingestuft. Die Behandlungsmethode wurde daraufhin gemäß dem in Kapitel 2 beschriebenen Schema gewechselt. Eine Übersicht über die Gruppenwechsler (GW) der verschiedenen Behandlungsmethoden an den verschiedenen Untersuchungstagen sowie die Unterteilung der behandelten Mastitisfälle und

der Gruppenwechsler nach Vorliegen eines positiven bakteriologischen Befundes (BU+/-) am Erkrankungstag ist im Anhang A9 aufgeführt.
Das Behandlungsverfahren musste bei 12 von 58 homöopathisch behandelten Eutervierteln (20,6%) wegen ausbleibender Symptomverbesserung gewechselt werden (siehe Tabelle 3.6). Die Anzahl der Gruppenwechsler mit Keimnachweis am Erkrankungstag innerhalb der homöopathischen Behandlungsmethode stieg von 4 Eutervierteln am Tag 7 auf 11 am Tag 56 an. Von den 19 Vierteln ohne Keimnachweis am Tag 0 wurde nur bei einem Viertel in der ersten Woche die Behandlung verändert. Von 29 chemotherapeutisch behandelten Eutervierteln mit Keimnachweis am Erkrankungstag wurde nur in drei Fällen das Behandlungsverfahren gewechselt. Von den 4 Vierteln ohne Keimnachweis mussten 3 in der ersten Woche auf die homöopathische Behandlungsmethode umgestellt werden. Die meisten Gruppenwechsel fanden in der Placebo-Gruppe statt. Hier wurde bei insgesamt 20 Eutervierteln (13 von 23 mit und 7 von 20 ohne Keimgehalt) das Behandlungsverfahren verändert. Dies war bei 14 Tieren schon in der ersten Behandlungswoche der Fall. Tabelle 3-6 veranschaulicht die absolute Anzahl der Therapiewechsler sowie den Prozentsatz, bezogen auf alle behandelten Fälle der jeweiligen Gruppe.

Tabelle 3.6: Anzahl der Gruppenwechsler in den verschiedenen Behandlungsgruppen*

Gruppe	**Behandlungsverfahren gewechselt**				**Gesamt**	
	nein		**ja**			
	n	%	n	%	n	%
H	46	79,3	12	**20,7**[b]	58	100,0
C	39	84,8	7	15,2 [b]	46	100,0
K	23	53,5	20	**46,5**[a]	43	100,0
Gesamt	**108**	73,5	**39**	26,5	147	100,0

*= Werte mit unterschiedlichen Indices unterscheiden sich signifikant (a,b: $p < 0,05$)

Insgesamt wurden 39 der 147 therapierten Euterviertel (26,5%) auf ein anderes Behandlungsverfahren umgestellt. Die Tiere, denen ein Placebo verabreicht wurde, mussten signifikant häufiger auf ein anderes Behandlungsverfahren wechseln (46,5%) als homöopathisch (20,7%) bzw. chemotherapeutisch (15,2%) behandelte Tiere ($p < 0,05$).
Ein Therapiewechsel fand im Durchschnitt am 9. Tag nach Behandlungsbeginn statt, frühestens am ersten, spätestens am 27. Behandlungstag (siehe Tabelle 3.7). Die Wechsel in den Behandlungsgruppen Homöopathie und Chemotherapie wurden im Mittel am Ende der zweiten Behandlungswoche durchgeführt, die in der Placebo-Gruppe schon am fünften Behandlungstag. Der Therapiewechsel von Tieren der Kontrollgruppe erfolgte signifikant früher als der von homöopathisch und chemotherapeutisch behandelten Tieren ($p \leq 0,05$).

Tabelle 3.7: Durchschnittlicher Zeitpunkt (Tag p.p.) des Therapiewechsels*

Gruppe	n	Mittelwert	s	Median	unteres Quartil	oberes Quartil	Min.	Max.
H	12	**12,4**[b]	10.3	9,5	3,0	22,0	1,0	27,0
C	7	**12,0**[b]	9.4	7,0	4,0	21,0	4,0	26,0
K	20	**4,9**[a]	4.5	3,0	2,0	7,0	1,0	18,0
Gesamt	39	8,5	8.3	4,0	2,0	14,0	1,0	27,0

*= Werte mit unterschiedlichen Indices unterscheiden sich signifikant (a,b: $p < 0,05$)

Die 12 Therapieversager der Homöopathie-Gruppe wechselten alle, wie zuvor festgelegt, zum chemotherapeutischen Behandlungsverfahren, davon 7 Euterviertel aufgrund einer Stagnation der Befundentwicklung und 5 wegen einer Verschlimmerung (siehe Tabelle 3.8). Die 7 Euterviertel, die auf das chemotherapeutische Behandlungsverfahren nicht ansprachen, wechselten zum homöopathischen Behandlungsverfahren. In 4 Fällen geschah dies aufgrund einer Nicht-Besserung, 3x traten nach kurzer Flockenfreiheit erneut Mastitissymptome auf. Die 20 Tiere der Kontrollgruppe, die keine Selbstheilung zeigten, wurden jeweils zu 50% homöopathisch bzw. chemotherapeutisch weiterbehandelt, wovon der Gruppenwechsel in 13 Fällen aufgrund einer Verschlechterung des Krankheitszustandes vollzogen werden musste.

Tabelle 3.8: Anzahl der Gruppenwechsler und Art der nachfolgenden Behandlungsmethode

Gruppe	Wechsel zu Behandlungsverfahren				Gesamt	
	H		C			
	n	%	n	%	n	%
H	-	-	12	100,0	12	100,0
C	7	100,0	-	-	7	100,0
K	**10**	50,0	**10**	50,0	20	100,0
Gesamt	17	43,6	22	56,4	39	100,0

Palpationsbefunde der Gruppenwechsler

Die Palpationsbefunde der Gruppenwechsler am Erkrankungstag sind in Tabelle 3.9 dargestellt. Die Euterviertel, die homöopathisch ohne Gruppenwechsel behandelt wurden, wiesen im Mittel einen Palpationsbefund zwischen einer diffusen Verhärtung (Score 5) bzw. einer akuten, schmerzhaften Schwellung (Score 6) auf. In dieser Gruppe wurde die ganze vorhandene Bandbreite an Palpationsbefunden (Score 1 bis 10) ganz ausgeschöpft. Die 75% der Euterviertel, die vom homöopathischen zum chemotherapeutischen Behandlungsverfahren

wechseln mussten, zeigten eine akute schmerzhafte Schwellung bzw. ein abkalbebedingtes Euterhautödem (Score 7). Die Gruppenwechsler des chemotherapeutischen Behandlungsverfahrens wurden im Mittel am Erkrankungstag als grobknotig mit einzelnen diffusen Verhärtungen (Score 4) bzw. einer das gesamte Viertel betreffenden Verhärtung eingestuft. Obwohl in der Kontrollgruppe die meisten Gruppenwechsel durchgeführt werden mussten, fiel der Unterschied der Palpationsbefunde zwischen den erkrankten Eutervierteln mit oder ohne Gruppenwechsel hier am geringsten aus. Jeweils 75% der Diagnosen befanden sich zwischen „grobkörnig-derb mit einzelnen Knoten“ (Score 2) und „Euterviertel akut geschwollen“.

Tabelle 3.9: Palpationsbefunde der erkrankten Euterviertel mit bzw. ohne Gruppenwechsel am Erkrankungstag

Gruppe	Therapie gewechselt	n	Mittelwert	s	Median	unteres Quartil	oberes Quartil	Min.	Max.
H	nein	46	5,6	2,1	6.0	5,0	7,0	1,0	10,0
	ja	12	6,5	0,9	6.0	6,0	7,0	6,0	9,0
C	nein	39	5,4	1,4	6.0	6,0	6,0	1,0	7,0
	ja	7	4,6	2,8	6.0	2,0	7,0	1,0	7,0
K	nein	23	4,8	2,4	6.0	2,0	6,0	1,0	8,0
	ja	20	5,0	2,0	6.0	2,5	6,0	2,0	8,0

Adspektorische Milchbefunde der Gruppenwechsler

Bei der Darstellung des adspektorischen Milchbefundes der behandelten Euterviertel am Erkrankungstag zeigte sich ein Bild ähnlich dem der Palpationsbefunde (siehe Tabelle 3.10). Auch hier waren trotz des häufigsten Gruppenwechsels in der Kontrollgruppe die geringsten Unterschiede zwischen den Eutervierteln, die auf die „Therapie“ ansprachen, und den Gruppenwechslern zu finden.

Die Gruppenwechsler der chemotherapeutischen und der homöopathischen Behandlungsgruppe wiesen im Mittel einen adspektorischen Milchbefund mit vielen groben Flocken bei erhaltenem Milchcharakter (Score 4) bis einem vorwiegenden Vorhandensein von Flocken bei weitgehend aufgehobenem Milchcharakter (Score 5) auf.

Tabelle 3.10: Adspektorische Milchbefunde der erkrankten Euterviertel mit bzw. ohne Gruppenwechsel am Erkrankungstag

Gruppe	Therapie gewechselt	n	Mittelwert	s	Median	unteres Quartil	oberes Quartil	Min.	Max.
H	nein	46	3,7	0,8	4,0	3,0	4,0	1,0	5,0
	ja	12	4,4	0,7	4,0	4,0	5,0	4,0	6,0
C	nein	39	3,9	0,6	4,0	4,0	4,0	3,0	5,0
	ja	7	4,6	0,8	4,0	4,0	5,0	4,0	6,0
K	nein	23	3,6	0,7	3,0	3,0	4,0	3,0	5,0
	ja	20	3,8	0,4	4,0	4,0	4,0	3,0	4,0

3.2.3 Bakteriologische Untersuchung

Am Erkrankungstag wurden von den 147 erkrankten Eutervierteln Viertelgemelksproben zur zytobakteriologischen Untersuchung entnommen. Aus 56 Proben konnte kein Keim isoliert werden. 91 Proben zeigten Bakterienwachstum (siehe Tabelle 3.4, Seite 46). Abbildung 3-1 zeigt die Verteilung der isolierten Keime am Erkrankungstag.

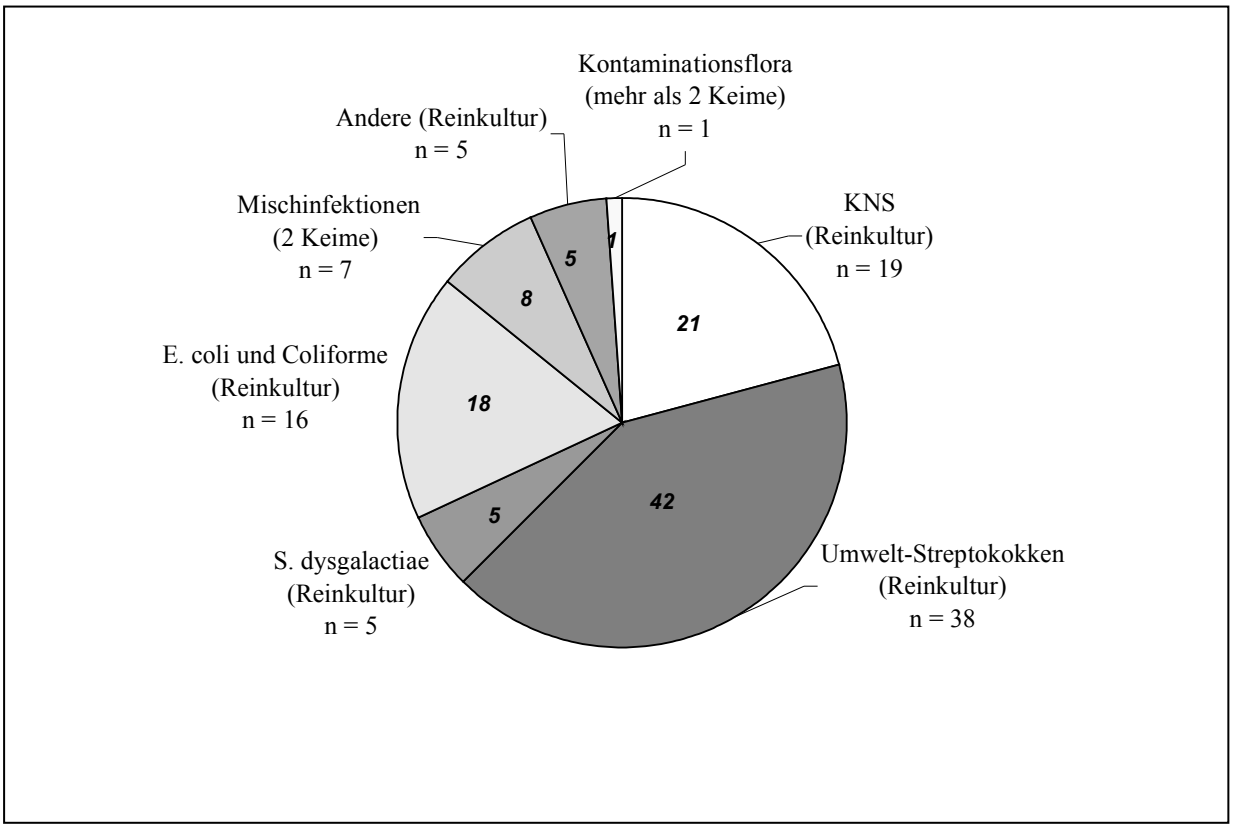


Abbildung 3.1: Prozentuale Verteilung der nachgewiesenen Keime am Erkrankungstag (n = 91)

42% (n = 38) der isolierten Keime wurden als Äskulin-positive Streptokokken (Umweltstreptokokken), 5% (n = 5) als *Streptococcus dysgalactiae,* 21% (n = 19) als Koagulase-negative Staphylokokken (KNS) und 18% (n = 16) als *E. coli* (n = 13) bzw.

coliforme Keime (n = 3) identifiziert. Isolate in Reinkultur wie Proteus, Hefen, Prototheken, *Arcanobacterium pyogenes* und Äskulin-negative Streptokokken wurden in obiger Abbildung als „Andere“ zusammengefasst. Mischinfektionen unter Beteiligung von 2 verschiedenen Keimen (n = 7) lagen in den meisten Fällen als gemeinsamer Nachweis von Äskulin-positiven Streptokokken und Koagulase-negativen Staphylokokken (n = 3) vor. Bei einer Probe konnte nur die Diagnose „Kontaminationsflora“ gestellt werden.
Eine weitere Differenzierung der Äskulin-positiven Streptokokken erfolgte wie in Kapitel 2 beschrieben. Im Untersuchungszeitraum wurden insgesamt 118 Äskulin-positive Streptokokken nachgewiesen. 7 Isolate stammen aus den Doppelproben am Tag 56, 12 aus Nachproben der erkrankten Euterviertel, bei denen am Tag 0 kein Erreger nachgewiesen werden konnte. Insgesamt konnten 111 der 118 Isolate asserviert werden, wobei 14 Isolate nicht mehr rekultivierbar waren. Die Ergebnisse der 97 verbleibenden Isolate, die mittels dem biochemischen Testsystem API-Strep® sowie unter Anwendung der Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) untersucht wurden, sind in Tabelle 3-11 dargestellt.

Tabelle 3.11: Ergebnisse der biochemischen Differenzierung Äskulin-positiver Streptokokken (n = 97)

Nachgewiesener Keim	**Ergebnisse mittels API-Strep® (n)**	**Ergebnisse mittels PCR (n)**
Streptococcus (S.) uberis	84	88
S. dysgalactiae spp. dysgalactiae	2	-
S. mutans	2	-
S. acidominimus	1	-
Aerococcus viridans 1	3	-
Enterokokkus avium	1	-
Kein eindeutiges Ergebnis	4	9

Insgesamt konnte *S. uberis* in 84 Fällen mittels API- Strep® und in 88 Fällen mittels PCR nachgewiesen werden. Die molekularbiologische Methode wurde zur Absicherung der biochemisch ermittelten Ergebnisse durchgeführt. Des Weiteren diente sie der Differenzierung von *S. uberis* und *S. parauberis*, wobei letzterer in keinem Fall nachgewiesen wurde. Ob es sich bei den 9 mittels PCR nicht weiter untersuchten Isolate um die oben aufgeführten Streptokokken-Spezies handelt, kann ohne weiterführende Untersuchungen nicht geklärt werden.

3.2.4 Klinische Befundentwicklung

Die klinische Befundentwicklung wurde getrennt nach Palpationsbefund (Tabelle 3.12, 3.13 und Abbildung 3.2) sowie adspektorischem Milchbefund (Tabelle 3.14, 3.15 und Abbildung 3.3) nach den in Kapitel 2 beschriebenen Kriterien ausgewertet. Die Gruppenwechsler werden in den folgenden Darstellungen mit dem letzten Befund vor dem Therapiewechsel berücksichtigt (locf, siehe Kapitel 2).

Die **Palpationsbefunde** der Euterviertel mit negativem bakteriellen Befund (BU-) am Erkrankungstag besserten sich in allen drei Behandlungsgruppen vor allem innerhalb der ersten Woche nach Behandlungsbeginn (siehe Tabelle 3.12 und Abbildung 3.2). Die Euterviertel der unspezifischen klinischen Mastitiden, die homöopathisch behandelt wurden, konnten im Mittel am Tag 28 als grobkörnig, aber weich (Score 1) beurteilt werden. Die chemotherapeutisch behandelten Viertel der unspezifischen klinischen Mastitiden blieben im Mittel am Tag 14, 28 und 56 auf dem gleichen Niveau. Sie wurden an diesen Tagen als „grobkörnig- derb mit einzelnen Knoten“ (Score 2) bzw. „allgemein grobknotig“ (Score 3) beurteilt. Die unspezifisch klinisch erkrankten Euterviertel der Kontrollgruppe befanden sich an den Tagen 14, 28 und 56 im Mittel zwischen den Palpationsbefunden des homöopathischen und chemotherapeutischen Behandlungsverfahrens. Die Unterschiede der Palpationsbefunde der klinischen Mastitiden mit negativem bakteriellen Befund am Erkrankungstag zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen konnten statistisch im Binomialmodell nicht abgesichert werden.

Tabelle 3.12: Mittelwerte und Standardabweichungen der Palpationsbefunde der am Erkrankungstag bakteriologisch *negativen* Mastitiden, unterteilt nach Behandlungsverfahren und Untersuchungszeitpunkt

Behandlungs-verfahren	**Untersuchungszeitpunkt (d)**						
	0	1	2	7	14	28	56
H	5,6 ± 1,85	4,5 ± 1,79	2,8 ± 1,64	1,9 ± 1,37	1,6 ±2,3	1,1 ± 2,01	1,2 ± 2,03
C	5,4 ± 1,81	5,2 ± 1,8	3,3 ± 2,11	3,2 ± 3,06	2,5 ± 2,85	2,6 ± 3,45	2,3 ± 3,23
K	4 ± 2,45	3,4 ± 2,4	3,2 ± 2,37	2,2 ± 2,46	2 ± 2,53	1,7 ± 2,1	1,6 ± 2,16

Die chemotherapeutisch behandelten Euterviertel der klinischen Mastitiden mit positivem bakteriellen Befund (BU+) am Erkrankungstag konnten an den beiden letzten Untersuchungstagen im Mittel als grobkörnig, aber weich beurteilt werden, die homöopathisch behandelten als grobkörnig- derb mit einzelnen Knoten. Die bakteriologisch positiven Euterviertel der Kontrollgruppe blieben über den gesamten Untersuchungszeitraum auf hohem Niveau und wiesen im Mittel einzelne diffuse Verhärtungen bei grobknotiger Gesamtstruktur (Score 4) auf (siehe Tabelle 3.13 und Abbildung 3.2). Bei der Betrachtung der Euterviertel mit positivem bakteriellen Befund am Erkrankungstag konnte der Unterschied der Palpationsbefunde zwischen dem homöopathischen und chemotherapeutischen Behandlungsverfahren am Tag 7 im Binomialmodell als signifikant beurteilt werden ($p < 0,05$). Am Tag 14 konnte der Unterschied zwischen den homöopathisch behandelten Eutervierteln und denen der Kontrollgruppe, am Tag 56 der Unterschied zwischen den

chemotherapeutisch behandelten Eutervierteln und denen der Kontrollgruppe als statistisch signifikant abgesichert werden ($p < 0,05$). Beide Behandlungsverfahren wiesen am Tag 28 bei der Beurteilung des Palpationsbefundes einen signifikanten Unterschied zu der Kontrollgruppe auf ($p < 0,05$).

Tabelle 3.13: Mittelwerte und Standardabweichungen der Palpationsbefunde der am Erkrankungstag bakteriologisch *positiven* Mastitiden, unterteilt nach Behandlungsverfahren und Untersuchungszeitpunkt

Behandlungs-verfahren	**Untersuchungszeitpunkt (d)**						
	0	1	2	7	14	28	56
H	5,9 ± 1,97	5,4 ± 2,2	4,2 ± 2,59	3[a] ± 2,79	2,1[a] ± 2,68	2,2[a] ± 2,88	2,1 ± 2,78
C	5,3 ± 1,48	4,5 ± 1,43	3,5 ± 1,83	3,2[b] ± 2,55	2,4 ± 2,61	1,4[a] ± 1,92	1,1[a] ± 1,89
K	5,6 ± 1,58	4,8 ± 1,59	4,2 ± 2,14	4,2 ± 2,28	4[b] ± 2,76	3,9[b] ± 2,84	3,8[b] ± 2,91

a,b: Werte mit unterschiedlichen Indices unterscheiden sich signifikant ($p < 0,05$)

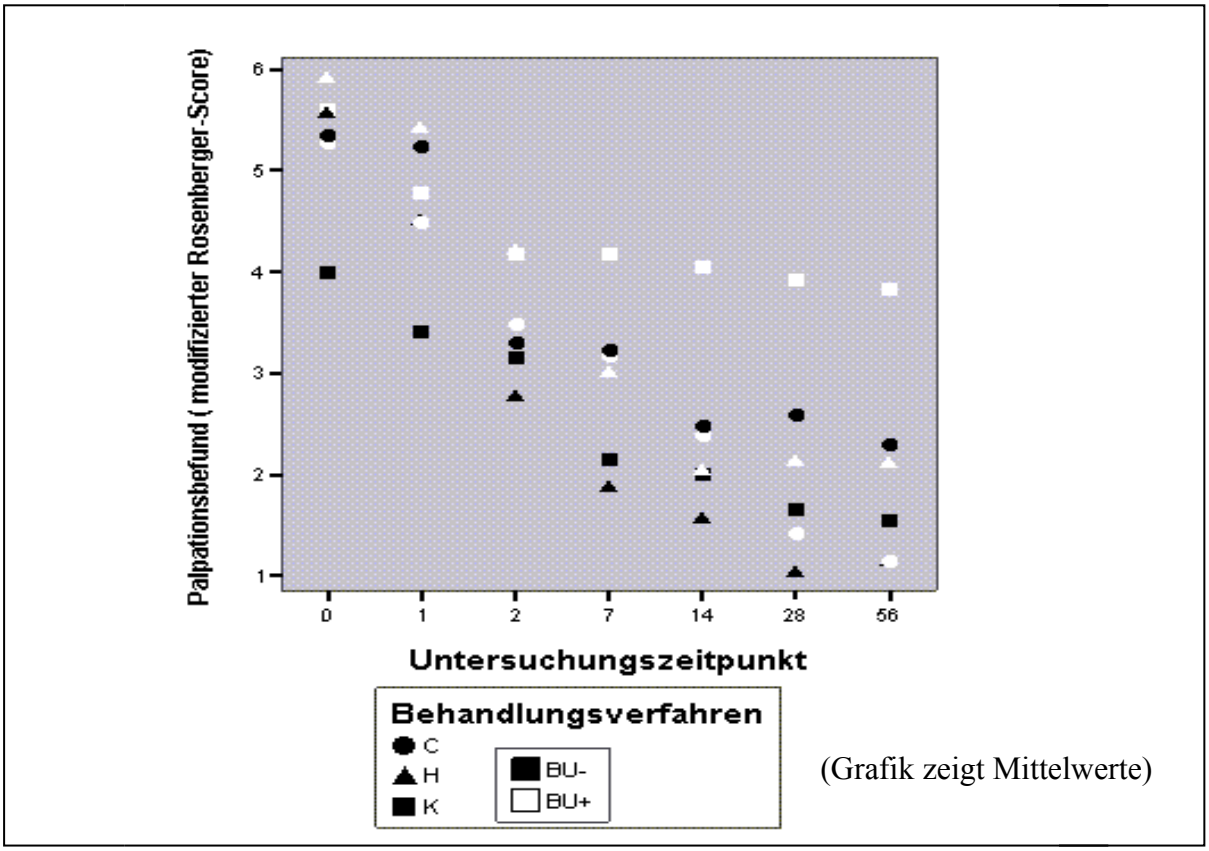


Abbildung 3.2: Entwicklung des **Palpationsbefundes** aller behandelten Mastitiden (**locf**) im Verlauf des Untersuchungszeitraumes, unterteilt in die Behandlungsgruppen und nach Keimnachweis am Erkrankungstag, unter Anwendung eines Befundschlüssels (modifiziert nach Rosenberger) (n = 147)

(Grafik zeigt Mittelwerte)

Hinsichtlich des **adspektorischen Milchbefundes** konnten folgende Ergebnisse festgehalten werden: Bei allen Mastitiden waren zu Behandlungsbeginn im Mittel mindestens einige (Score 3), meistens jedoch viele Flocken (Score 4) in der Milch zu finden. Die Milch der chemotherapeutisch behandelten Euterviertel, die am Erkrankungstag einen positiven bakteriellen Befund aufwiesen, erlangte am schnellsten eine Flockenfreiheit (ab Tag 7), gefolgt von den homöopathisch behandelten Euterviertel mit Keimgehalt am Tag 0. Die Milch der bakteriologisch positiven Euterviertel, denen ein Placebo verabreicht wurde (Kontrollgruppe), blieb im Mittel bis zum Tag 56 grobsinnlich verändert (≥ Score 2) (siehe Tabelle 3.15 und Abbildung 3.3). Demgegenüber konnte die Milch der am Erkrankungstag unspezifischen klinischen Mastitiden der Kontrollgruppe an allen dem Tag 2 folgenden Untersuchungstagen im Mittel als grobsinnlich unverändert bewertet werden. Die Milch der am Erkrankungstag bakteriologisch negativen Euterviertel, die homöopathisch bzw. chemotherapeutisch behandelt wurden, erreichte diesen Zustand erst ab dem 7. Tag. Bei der Betrachtung der unspezifischen klinischen Mastitiden im Multinomialmodell war nur der Unterschied zwischen dem homöopathischen Behandlungsverfahren und der Kontrollgruppe am Tag 14 statistisch signifikant ($p < 0,05$) (siehe Tabelle 3.14). Ein anderes Bild ergab die Verrechnung der am Erkrankungstag bakteriologisch positiven Euterviertel. Hier wurde der Unterschied zwischen dem chemotherapeutischen und dem homöopathischen Behandlungsverfahren an den Tagen 7, 14 und 56 als statistisch signifikant deutlich. Des Weiteren ließ sich die Überlegenheit der beiden Behandlungsverfahren gegenüber der Kontrollgruppe an den Tagen 7, 14, 28 und 56 als signifikant belegen ($p < 0,05$).

Tabelle 3.14: Mittelwerte und Standardabweichungen der adspektorischen Milchbefunde der am Erkrankungstag bakteriologisch *negativen* Mastitiden, unterteilt nach Behandlungsverfahren und Untersuchungszeitpunkt

Behandlungs-verfahren	**Untersuchungszeitpunkt (d)**						
	0	1	2	7	14	28	56
H	3,6 ± 0,96	3,6 ± 0,61	2,2 ± 1,54	1,3 ± 1,6	0,5[a] ±1,26	0,8 ± 1,46	0,7 ± 1,38
C	3,9 ± 0,75	3,6 ± 0,86	2,2 ± 1,81	1,1 ± 1,9	0,8 ± 1,79	1,1 ± 1,9	1 ± 1,94
K	3,5 ± 0,51	2,7 ± 1,22	1,2 ± 1,74	1,4 ± 1,76	1,4[b] ± 1,76	1,4 ± 1,76	1,2 ± 1,74

a,b: Werte mit unterschiedlichen Indices unterscheiden sich signifikant ($p < 0,05$)

Tabelle 3.15: Mittelwerte und Standardabweichungen der adspektorischen Milchbefunde der am Erkrankungstag bakteriologisch *positiven* Mastitiden, unterteilt nach Behandlungsverfahren und Untersuchungszeitpunkt

Behandlungs-verfahren	Untersuchungszeitpunkt (d)						
	0	1	2	7	14	28	56
H	3,9 ± 0,72	3,2 ± 1,47	2,2 ± 1,87	1,4[a] ± 1,87	1,2[a] ± 1,85	1,1[a] ± 1,81	1,1[a] ± 1,87
C	4,1 ± 0,59	3,6 ± 0,78	2,1 ± 1,64	0,5[b] ± 1,15	0,2[b] ± 0,91	0,4[a] ± 1,15	0,3[b] ± 1,04
K	3,9 ± 0,55	3,5 ± 1,08	2,7 ± 1,98	2,5[c] ± 2,13	2,3[c] ± 2,18	2,6[b] ± 2,06	2,3[c] ± 2,18

a,b,c: Werte mit unterschiedlichen Indices unterscheiden sich signifikant ($p < 0,05$)

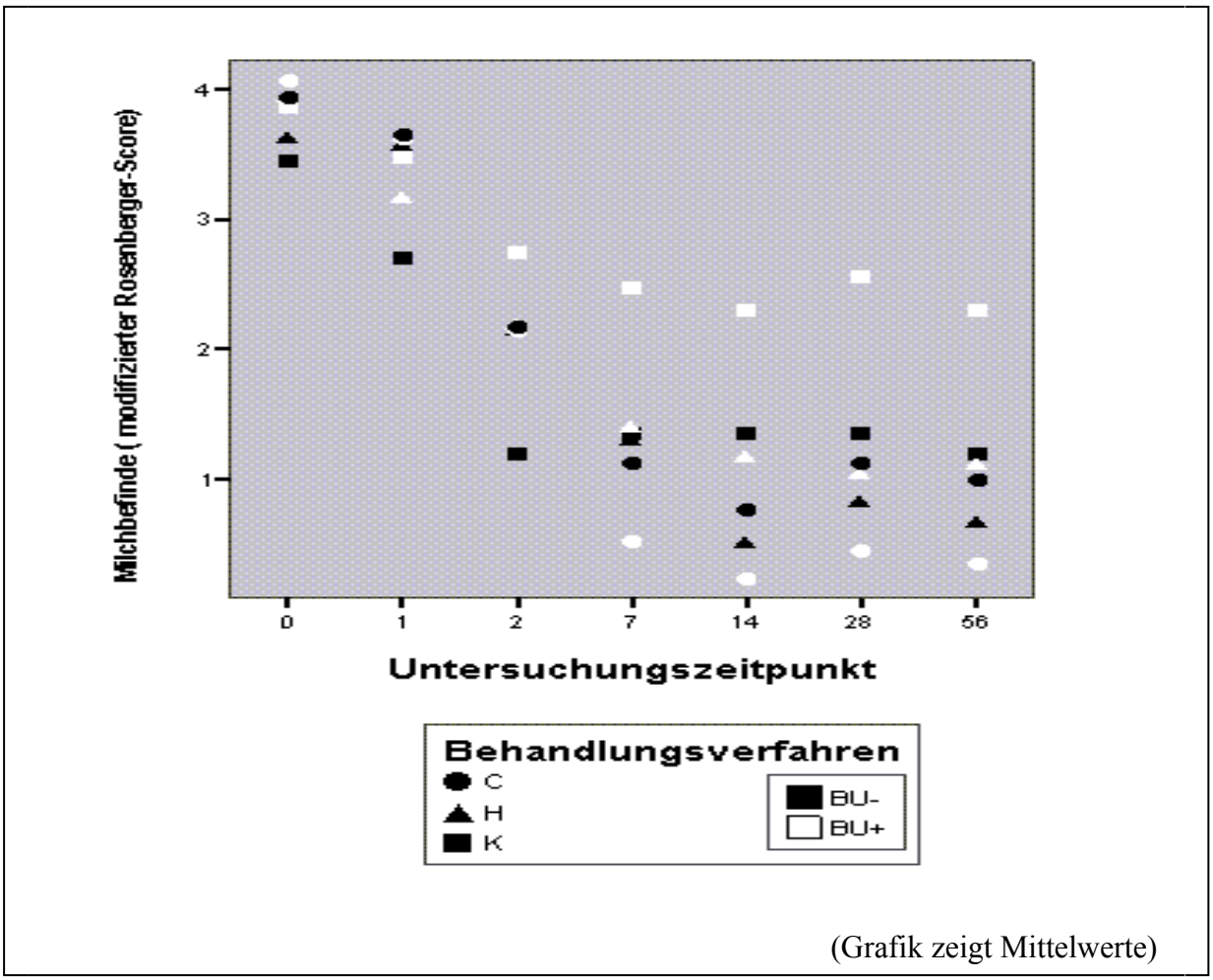


Abbildung 3.3: Entwicklung des **adspektorischen Milchbefundes** aller behandelten Mastitiden (**locf**) im Verlauf des Untersuchungszeitraumes, unterteilt in die Behandlungsgruppen und nach Keimnachweis am Erkrankungstag, unter Anwendung eines Befundschlüssels (modifiziert nach Rosenberger) (n = 147)

3.2.5 Bakteriologische Befundentwicklung

Zur Beurteilung der bakteriologischen Befundentwicklung wurden nur die Euterviertel herangezogen, bei denen in der Viertelgemelksprobe am Erkrankungstag ein Keimgehalt nachgewiesen wurde (n = 91). Als bakteriologisch negativ wurden zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten alle Befunde angesehen, die nicht den Keim des Erkrankungstages aufwiesen (siehe Kapitel 2).

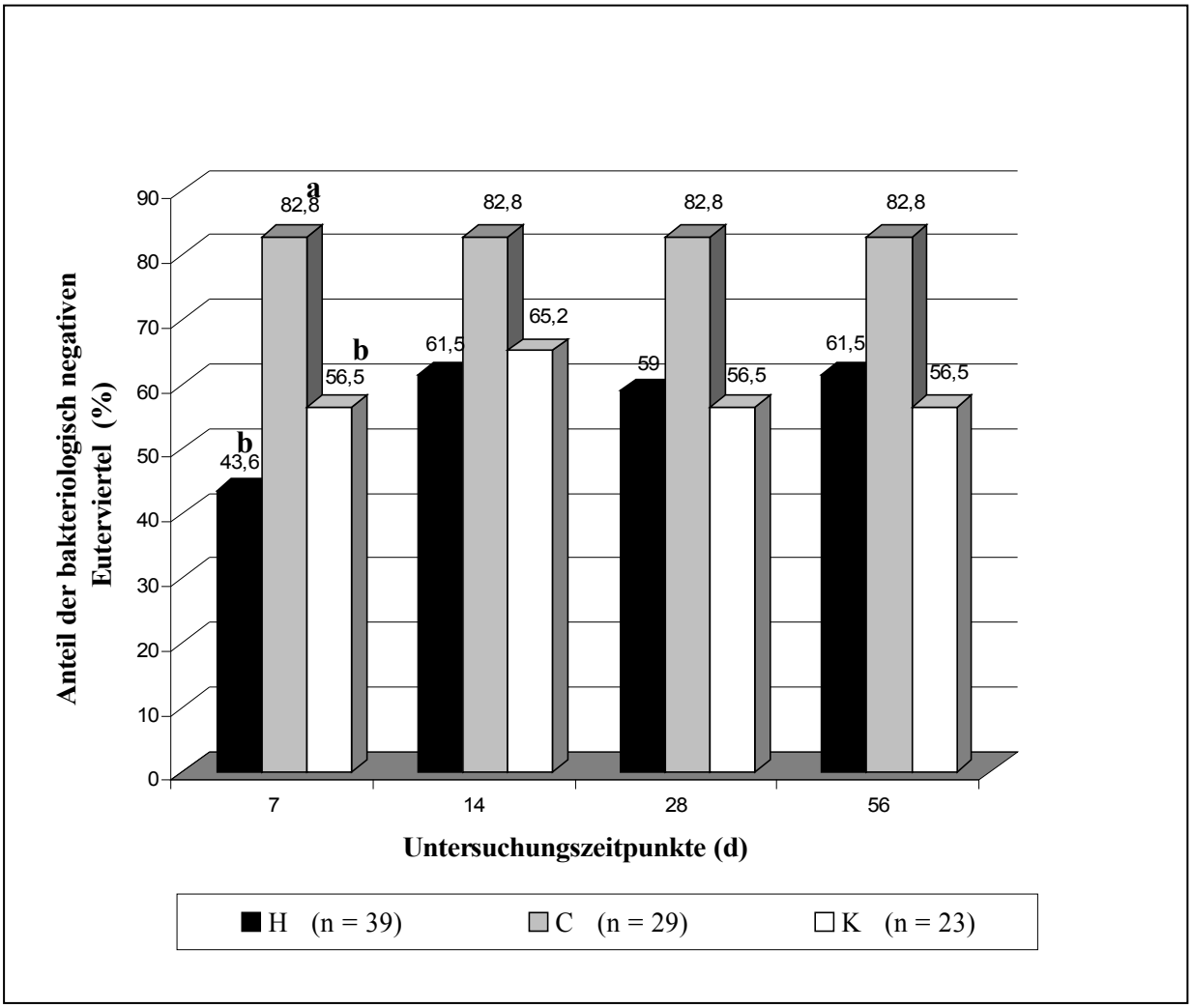


Abbildung 3.4: Bakteriologische Befundentwicklung (%) aller am Tag 0 bakteriologisch positiven Mastitiden (locf) an den verschiedenen Untersuchungstagen, aufgeteilt nach Behandlungsmethoden (n = 91)
(Werte mit unterschiedlichen Indices unterscheiden sich signifikant)

Abbildung 3-4 stellt die bakteriologischen Befundentwicklungen aller am Erkrankungstag bakteriologisch positiven Euterviertel dar. Die Gruppenwechsler werden in der Darstellung mit dem letzten Befund vor dem Therapiewechsel berücksichtigt (locf, siehe Kapitel 2). An allen Untersuchungstagen wiesen je 82,8% der 29 chemotherapeutisch therapierten Euterviertel einen bakteriologisch negativen Befund in Bezug zu dem Keim am Erkrankungstag auf. Dieser Anteil konnte am Tag 7 gegenüber der knapp 44%igen

Keimfreiheit der Euterviertel der homöopathischen Behandlungsgruppe und gegenüber dem bakteriologisch negativen Anteil der Kontrollgruppe (56,5%) statistisch abgesichert werden ($p < 0,05$). Die 39 homöopathisch behandelten Euterviertel konnten am Tag 56 eine Heilungsrate von 61,5% vorweisen. Die Euterviertel der Tiere, denen ein Placebo verabreicht wurde, lagen mit 56,5% am Tag 28 und 56 knapp unter der Heilungsrate der Homöopathie-Gruppe. Diese Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen ließen sich jedoch statistisch nicht absichern.

3.2.5.1 Bakteriologische Befundentwicklung der Gruppenwechsler

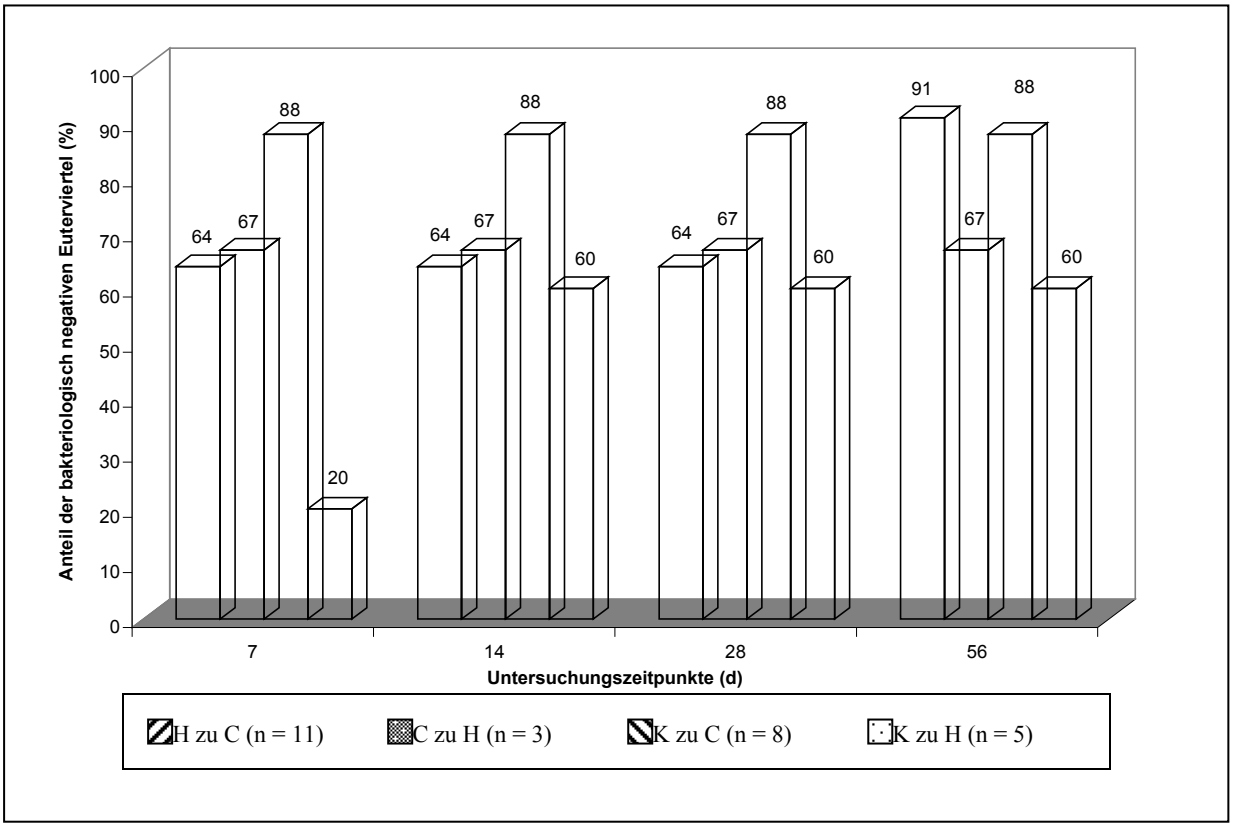


Abbildung 3.5: Bakteriologische Befundentwicklung (%) der behandelten Euterviertel, bei denen ein Therapiewechsel vorgenommen werden musste (Gruppenwechsler) und die am Erkrankungstag bakteriologisch positiv waren, an den verschiedenen Untersuchungstagen und differenziert nach der folgenden Behandlungsmethode (n = 27)

Die bakteriologische Befundentwicklung bei den Eutervierteln, bei denen das homöopathische Behandlungsverfahren nicht anschlug, stieg durch den Wechsel zum chemotherapeutischen Behandlungsverfahren von 64% am Tag 28 auf 91% am Tag 56 an. Die bakteriologische Heilungsraten der chemotherapeutischen Behandlungsgruppe von 67% veränderte sich durch eine Behandlung mit Homöopathika nicht. Die Tiere ohne Selbstheilung aus der Kontrollgruppe, die chemotherapeutisch behandelt wurden, erreichten am Tag 7 zu 88% einen bakteriologisch negativen Befund, was sich bis zum Ende der Untersuchungszeit nicht veränderte. Die 5 Tiere, die aus der Kontrollgruppe homöopathisch

therapiert wurden, waren ab Tag 14 bis zum Ende der Untersuchungszeit zu 60% bakteriologisch negativ.

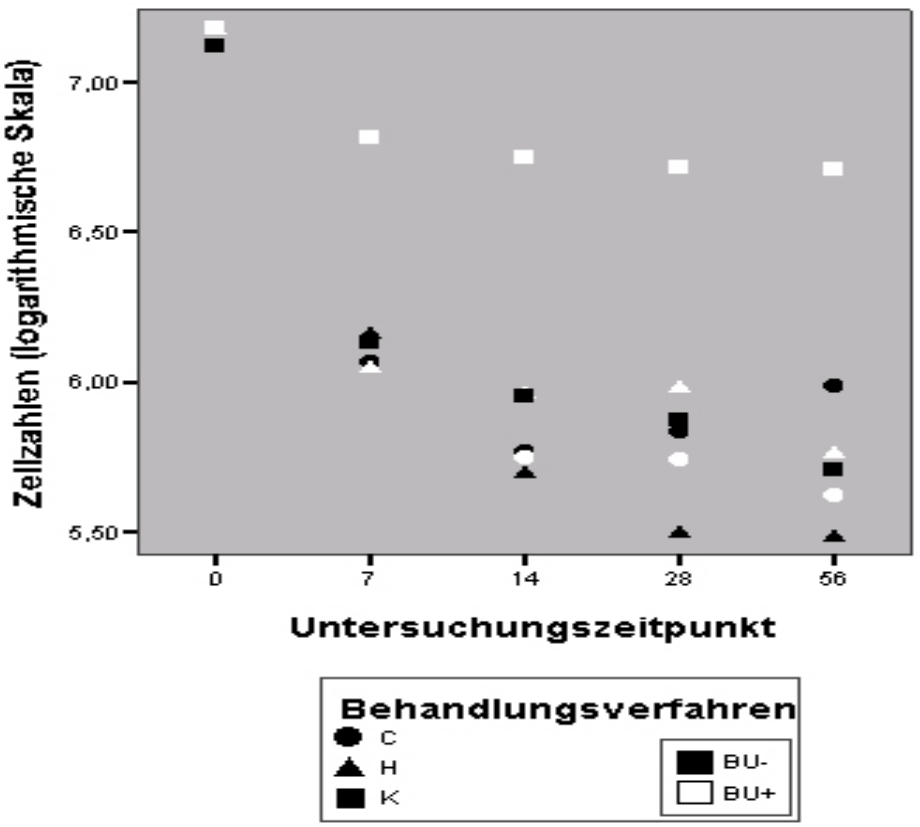
3.2.5.2 Bakteriologische Befundentwicklung der unspezifisch klinischen Mastitiden

Die 56 aufgetretenen bakteriologischen Befunde der unspezifisch klinischen Mastitiden an den Untersuchungstagen 7 bis 56 werden getrennt betrachtet und sind im Anhang A10 als Einzeltierdarstellung abgebildet. Auch der Nachweis von *Corynebacterium spp.* (n = 5) wurde in der Auswertung als bakteriologisch negativ bewertet (siehe Kapitel 2).
Koagulase- negative Staphylokokken (KNS) sowie coliforme Keime in geringer Anzahl, ebenso der Befund „Kontaminationsflora“, traten in den meisten Fällen nur vereinzelt zu jeweils einem Untersuchungszeitpunkt auf.
Bei zwei Euterviertеln konnten jedoch Streptokokken an allen dem Tag 0 folgenden Untersuchungstagen nachgewiesen werden, in einem Fall erst ab dem Tag 14. Ebenso fielen bei näherer Betrachtung drei Euterviertel auf, bei denen KNS in mehr als einer Probe ab dem Tag 7 nachgewiesen wurden. Bei einem an einer unspezifisch klinischen Mastitis erkrankten Euterviertel wurde an den Tagen 7 und 14 *E. coli* isoliert.

3.2.6 Zytologische Befundentwicklung

Die Befundentwicklung der Zellzahlen im 8-wöchigen Untersuchungszeitraum ist in der Abbildung 3.6 nach der in Kapitel 2 beschriebenen locf- Auswertung dargestellt.

Die Zellzahl der chemotherapeutisch und der homöopathisch behandelten Euterviertel sank unabhängig vom bakteriellen Status am Erkrankungstag in den ersten 14 Tagen nach Behandlungsbeginn im Mittel auf unter 1 Million Zellen/ml Milch. Die Zellzahlen der am Erkrankungstag bakteriologisch positiven Mastitiden, die ein Placebo verabreicht bekamen, blieben an allen Untersuchungstagen mit über einer Million Zellen/ml Milch auf sehr hohem Niveau. Die Zellzahlen der homöopathisch behandelten unspezifisch klinischen Mastitiden erreichten an den Tagen 28 und 56 im Mittel eine Zellzahl um die 300.000 ($10^{5,5}$) Zellen/ ml Milch. Die Zellzahl- Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsverfahren und der Kontrollgruppe liesen sich im Multinomialmodell für die am Erkrankungstag bakteriologisch positiven Euterviertel an allen Untersuchungstagen statistisch absichern ($p < 0,05$).



(Grafik zeigt Mittelwerte)

behandelten
geteilt nach

es erkrankten
nen und darf
entuale Anteil
gstagen einen

er Fälle einen
Verlauf der
erapeutischen
Viertel einen
rtel der Tiere,
zytologische

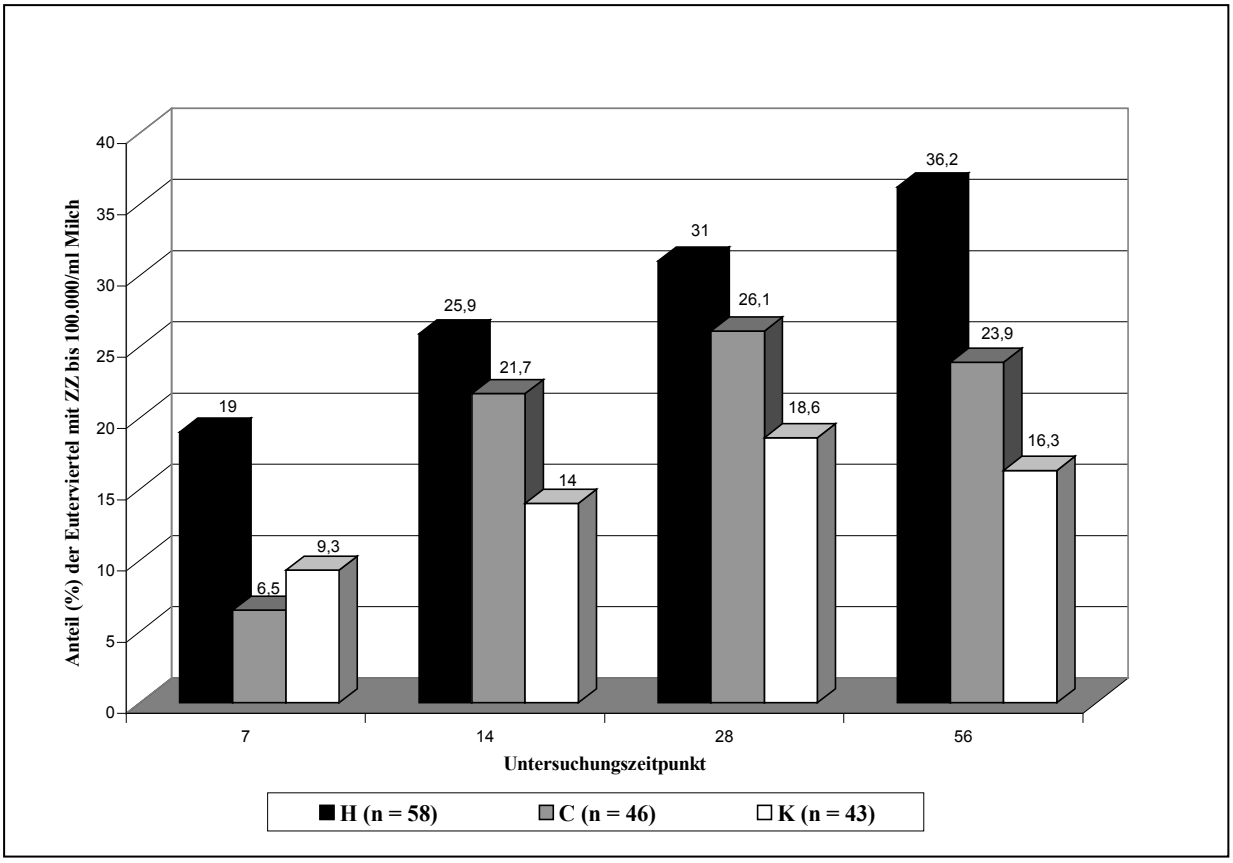


Abbildung 3.7: Prozentualer Anteil aller behandelten Viertel, die an den verschiedenen Untersuchungstagen einen Zellgehalt bis 100.000/ml Milch aufwiesen, unterteilt in die drei Behandlungsgruppen (n = 147)

3.2.7 Vollständige Heilung

Die vollständige Heilung wird in Abbildung 3.8 für die therapierten Mastitiden inklusive der Gruppenwechsler (locf) und in Abbildung 3.9 nur für die Gruppenwechsler dargestellt.

Homöopathisch behandelte Euterviertel konnten am Tag 7 zu 13,8% als ohne besonderen Befund beurteilt werden, in der Placebogruppe wiesen diesen Status 9,3% der Viertel auf. An diesem Tag konnte kein Tier aus der chemotherapeutischen Behandlungsgruppe denselben Status erreichen. Die Heilungsrate der homöopathisch behandelten Euterviertel stieg im Verlauf der Untersuchung kontinuierlich an und erreichte 36,2% am Tag 56. Demgegenüber blieb die Rate der Euterviertel ohne besonderen Befund in der Chemotherapie- Gruppe an den Tagen 14, 28 und 56 mit 23,9% auf gleichem Niveau. Die Kontrollgruppe lag mit einer Heilungsrate von 16,3% am Tag 56 um 20% unter der Rate der homöopathisch behandelten Euterviertel. Alleinig die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen Homöopathie und Chemotherapie am Tag 7 sowie zwischen dem homöopathischen Behandlungsverfahren und einer Selbstheilung (Kontrollgruppe) am Tag 56 konnten im Binomialmodell statistisch abgesichert werden ($p < 0,05$).

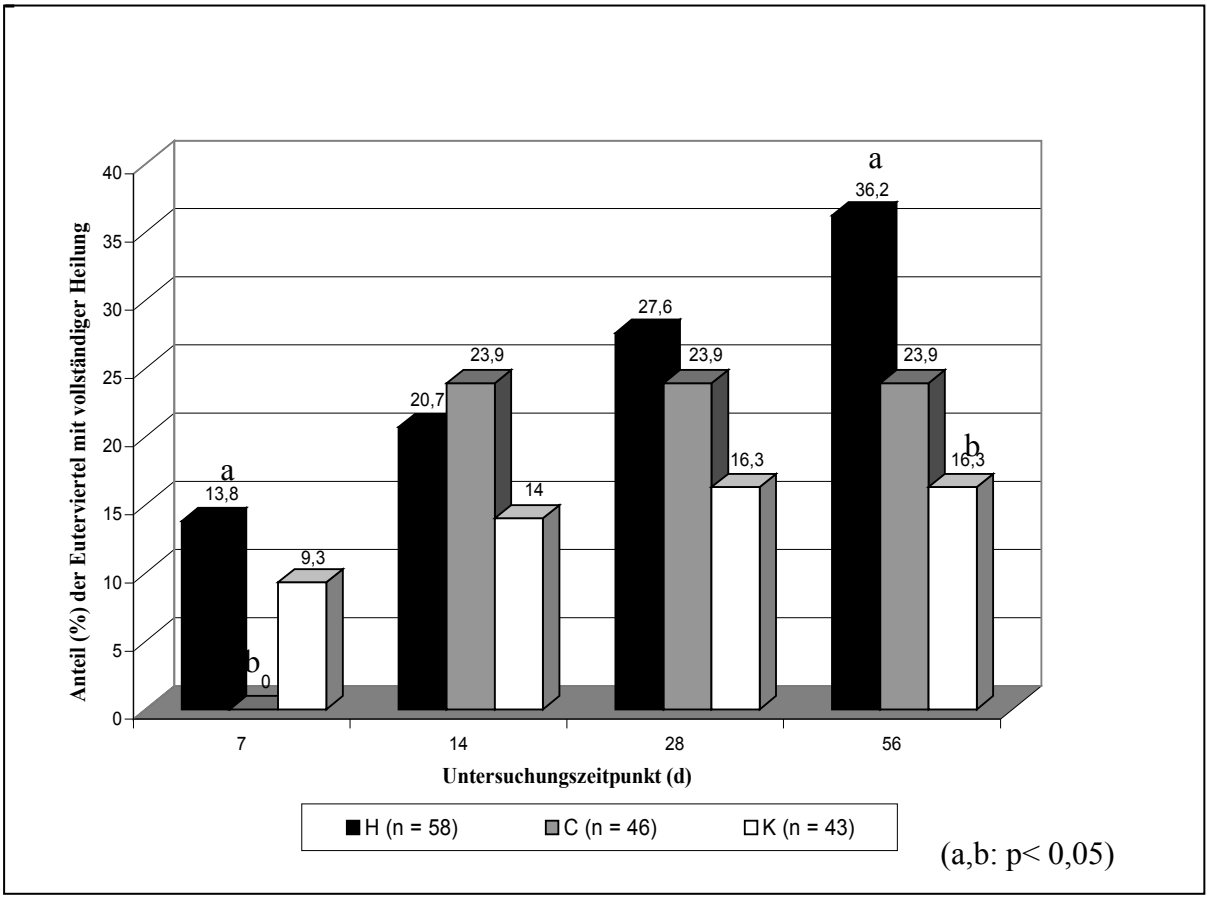


Abbildung 3.8: Vollständige Heilung (%) der therapierten Mastitiden inklusive der Gruppenwechsler (locf) an den verschiedenen Untersuchungstagen, aufgeteilt auf die drei Behandlungsmethoden (n = 147)
(Werte mit unterschiedlichen Indices unterscheiden sich signifikant)

3.2.7.1 Vollständige Heilung der Gruppenwechsler

Eine vollständige Heilung erreichten am Tag 28 57% der chemotherapeutischen Therapieversager nach einem Wechsel in die homöopathische Behandlungsgruppe. Die Tiere, denen ein Placebo verabreicht wurde, konnten am Tag 28 nur in je einem Fall nach einer homöopathischen bzw. chemotherapeutischen Therapie zu einer vollständigen Heilung gelangen. Am Tag 56 erreichten diesen Status nach gleicher Behandlungsweise 3 bzw. 2 Euterviertel. An diesem Tag konnten auch 43% der Viertel, die aus der Chemotherapie- zur Homöopathiegruppe wechselten, als vollständig geheilt beurteilt werden. Die homöopathischen Gruppenwechsler waren nach anschließender chemotherapeutischen Behandlung zu 8% am Tag 28 und zu 17% am Tag 56 vollständig geheilt.

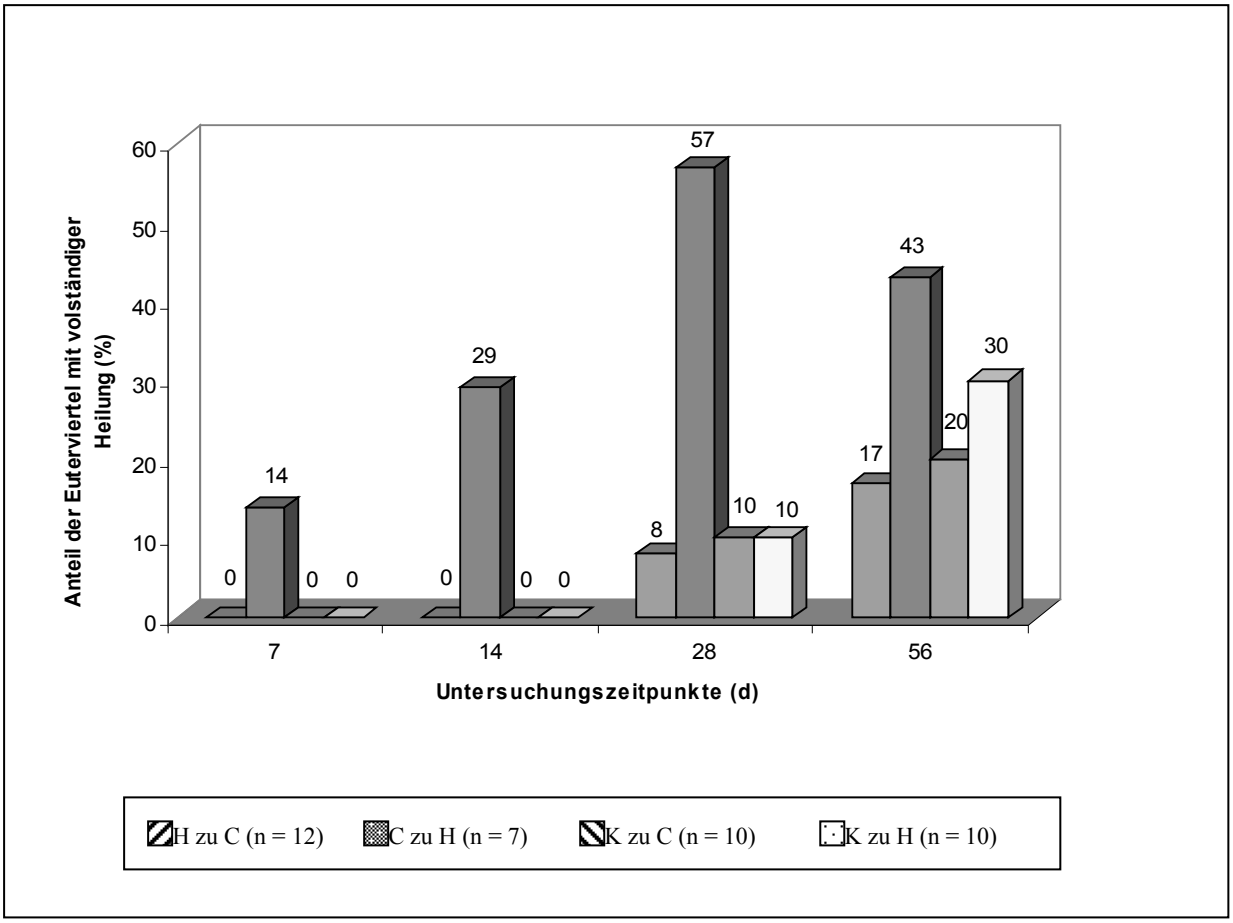


Abbildung 3.9: Vollständige Heilung (%) der behandelten Euterviertel, bei denen ein Therapiewechsel vorgenommen werden musste (Gruppenwechsler), an den verschiedenen Untersuchungstagen und differenziert nach der folgenden Behandlungsmethode (n = 39)

3.2.8 Befundentwicklung der mit Streptokokken infizierten Euterviertel

Insgesamt wurden aus den VAGs der Erkrankungstage in 41 Fällen Umweltstreptokokken isoliert, davon 38 Reinkulturen sowie 3 Mischinfektionen (siehe Kapitel 3.3). Die bakteriologischen Befundentwicklungen an den Untersuchungstagen 7 bis 56 werden getrennt betrachtet und sind im Anhang A10 als Einzeltierdarstellung abgebildet. Von 12 homöopathisch behandelten Mastitiden musste die Hälfte auf das chemotherapeutische Behandlungsverfahren umgestellt werden. Die Euterviertel der Homöopathie-Gruppe erlangten in 5 Fällen eine Erregerfreiheit ab dem Tag 7, 3 ohne und 2 mit Gruppenwechsel. Bei einem Euterviertel wurden aus jeder Milchprobe Streptokokken isoliert, in 3 Fällen fiel nur das Ergebnis der letzten Probe am Tag 56 bakteriologisch negativ aus. Zwei Euterviertel erreichten diesen Status nur verzögert (ab Tag 7 bzw. 14). Von einem Euterviertel wurden ab dem Tag 28 nach zwischenzeitlicher Erregerfreiheit erneut Streptokokken isoliert. In 9 von 14 chemotherapeutisch behandelten Fällen führte diese Therapie zu einer Erregereliminierung. Auch hier wurden Streptokokken bei einem Euterviertel in jeder Probe nachgewiesen, bei

einem anderen in den Milchproben bis zum Tag 28. In 3 Fällen wurden trotz anfänglicher Erregerfreiheit zu späteren Zeitpunkten erneut Streptokokken isoliert. Von den 43 Eutervierteln der Kontrollgruppe waren 15 mit Streptokokken infiziert, deren Befundentwicklung in nachfolgender Tabelle 3-12 dargestellt wird.

Tabelle 3.16: Befundentwicklung der 15 Euterviertel der Kontrollgruppe, bei denen am Erkrankungstag Umweltstreptokokken nachgewiesen wurden

Gruppe	n	Erregerfreiheit (n)		Erneuter Nachweis	Erregerpersistenz
		ab Tag 7	später	(nach Eliminierung)	
K	5	0	1	3 (davon 1x anderer Spp.)	1
K zu C	5	3	2	0	0
K zu H	5	2	1	1	1

Nach Umstellung auf das chemotherapeutische Behandlungsverfahren konnte der Erreger in allen 5 Fällen bis zum Tag 14 eliminiert werden. Ohne Gruppenwechsel gelang dies nur in einem Fall. Bei drei Eutervierteln wurden am Tag 28 erneut Streptokokken nachgewiesen, obwohl diese aus den VAGs des Tages 14 nicht isoliert werden konnten.

3.2.9 Gesamtkostenschätzung der beiden Behandlungsverfahren

Die Hypothese, dass die Gesamtkosten bei der Therapie von Eutererkrankungen mittels Homöopathika niedriger sind als bei einer chemotherapeutischen Behandlung, wurde anhand der vorliegenden Ergebnisse unter Verwendung von Durchschnittswerten geprüft. Hierzu wurde die durchschnittliche Behandlungszeit in den beiden Therapieverfahren inklusive der Wartezeit nach Einsatz der Chemotherapeutika, die jeweiligen Behandlungskosten sowie der daraus resultierende Milchgeldverlust betrachtet. Der durchschnittliche Milchpreis für Bio-Milch betrug im Jahr 2004 34,4 Ct/kg Milch (ZMP, 2005). Die in die Untersuchungen eingeschlossenen Tiere wiesen vor Erkrankungsbeginn im Mittel eine Milchmenge von 32,8 kg/ Tag auf.

Die durchschnittliche Behandlungszeit bis Erreichen einer Flockenfreiheit betrug für das homöopathische Behandlungsverfahren ca. 5 Tage. Die entstehenden Behandlungskosten bei dessen Anwendung setzten sich aus den Kosten für das Homöopathikum, mindestens einer homöopathischen Anamnese sowie der Untersuchung des Euters zusammen. Diese wurde nach der GOT (Gebührenordnung für Tierärzte) als „eingehende Anamneseerhebung, das übliche Maß übersteigend…, z.B. Homöopathie“ mit 13,34 € berechnet. Die Untersuchung des Euters wurde gemäß GOT mit 2,56 € veranschlagt. Die Preise für die eingesetzten Homöopathika betrugen ca. 8 € pro Globuli- Fläschchen. Pro Mastitisfall wurden ca. 2 € angesetzt.

Die Behandlung der Euterviertel, die chemotherapeutisch behandelt wurden, wurde im Mittel an 4 aufeinander folgenden Tagen durchgeführt. Der verwendete Cloxacillin-Injektor bedingte eine Wartezeit von 6 Tagen, die in ökologischen Betrieben durch die Verdopplung der Wartezeit zu einer Sperrfrist von 12 Tagen und unter Einbeziehung der Behandlungszeit zu einem Milchverlust an insgesamt 16 Tagen führte. Eine chemotherapeutische Mastitisbehandlung beinhaltete neben einer allgemeinen Untersuchung (10,23 €) die spezielle Untersuchung des Euters (2,56 €) sowie die Kosten für das angewendete Antibiotikum, im vorliegenden Fall Cloxacillin-Euterinjektoren. Ein Injektor wurde mit ca. 2 € berechnet, wodurch bei einer 4-tägigen Behandlung 8 € anfielen. Die vorgeschriebene Kontrolle des Behandlungserfolges schlug in beiden Fällen als Folgeuntersuchung im gleichen Behandlungsfall mit 5,11 € zu Buche (GOT, 1999)

Unter Beachtung aller genannten Faktoren ergeben sich für die homöopathische Mastitisbehandlung Gesamtkosten von durchschnittlich 79,43 € pro Mastitisfall. Demgegenüber stehen die Gesamtkosten der chemotherapeutischen Behandlung einer Euterentzündung von durchschnittlich 138,73 € bei Einhaltung der einfachen und 206,43 € bei Einhaltung der doppelten Wartezeit.

3.3 Voraussichtlicher Nutzen und Verwertbarkeit der Ergebnisse

Im Rahmen des vorliegenden Forschungsvorhabens wurde die Wirksamkeit des klassischen homöopathischen Behandlungsverfahrens bei der Therapie akuter katarrhalischer Mastitiden, ausgelöst durch umweltassoziierte Mastitiserreger, unter Berücksichtigung der Anforderungen einer Klinischen Kontrollstudie geprüft und den Behandlungserfolgen des chemotherapeutischen Behandlungsverfahrens und der Verabreichung eines Placebos gegenübergestellt.

Versuchsdesign

Die Methodik der Arbeit ging über die Anforderungen der Europäischen Agentur für die Evaluation von medizinischen Produkten (EMEA, 2000 & 2003) hinaus, indem zwei Kontrollgruppen zur Überprüfung des Behandlungserfolges mitgeführt wurden. Gegenüber vorhergehenden Arbeiten wurde statt einzelner Substanzen bzw. Komplexmittel das homöopathische Behandlungsverfahren als solches geprüft. Das angewandte Versuchsdesign basiert auf der Methodik von HEKTOEN (2004), die neben vorliegender Untersuchung die einzige darstellt, die ebenfalls zwei Kontrollgruppen (Chemotherapie- und Placebo-Gruppe) mitführte. Durch die Einbeziehung von zwei Kontrollgruppen und die Anwendung von Behandlungsverfahren fußt der Wirksamkeitsnachweis der Homöopathie auf einer breiteren Basis.

Im Gegensatz zu HEKTOEN (2004) wurde die vorliegende Untersuchung unter Einhaltung einer Einfachblindheit durchgeführt. Eine doppelblinde Studie bedingt im Normalfall eine vereinheitlichte Applikationsform der angewandten Medikamente. Dies konnte jedoch in der vorliegenden Untersuchung sowie in der von HEKTOEN (2004) durch den Verzicht auf einen Placebo-haltigen Euterinjektor aus Gründen der potentiellen Gefahr einer iatrogenen Infektion nicht gewährleistet werden. HEKTOEN (2004) umging diese Schwierigkeit, indem sie eine personelle Trennung von Koordinator (verteilte die Mastitisfälle in die Behandlungsgruppen), Therapeut (ein lokal ansässiger Tierarzt für die chemotherapeutische Behandlung sowie ein ausgebildeter Homöopath) und Untersucher vornahm. Da dieses Verfahren jedoch einen immensen personellen und finanziellen Aufwand bedeutete und eine Doppelblindheit in den EMEA-Richtlinien (2003) nicht ausdrücklich gefordert wird, wurde vorliegende Untersuchung unter einfach blinden Bedingungen durchgeführt.

Die durch die Beschränkung auf akute katarrhalische Mastitiden, die durch umweltassoziierte Erregern hervorgerufen wurden, eng gefassten Ein- und Ausschlusskriterien stellen im Vergleich zu vorhergehenden Arbeiten zur homöopathischen Mastitistherapie eine Besonderheit dar. Dies engt zwar den Aussagegehalt ein, gleichzeitig werden die erzielten Ergebnisse jedoch differenzierter und aussagekräftiger.

In den meisten Arbeiten der zugänglichen Literatur war die Feststellung des Behandlungserfolges nach 3 Wochen abgeschlossen. Die EMEA-Richtlinien (2003) sehen eine zweimalige Probenentnahme im wöchentlichen Abstand bis 28 Tage nach Therapieende vor. In der vorliegenden Untersuchung sowie in der von MERCK (2004) wurde die letzte Untersuchung in der achten Woche (56. Tag) nach der Behandlung durchgeführt. Daraus resultiert die Möglichkeit, dass eine Aussage über evtl. vorliegende längerfristige Effekte der verschiedenen Behandlungsmethoden getroffen werden kann.

Eine zusätzliche Besonderheit der Untersuchung stellte die Einbeziehung von Experten (Projektrat) in die Projektplanung, -durchführung und –auswertung dar. Auf diese Weise wurde sichergestellt, dass Experten ihre jahrelangen Erfahrungen zu wesentlichen Detailfragen einbringen konnten. Dieses Vorgehen hat sich bewährt und kann als wegweisend für zukünftige Projekte, die in einem konfliktträchtigen Spannungsfeld angesiedelt sind, angesehen werden.

Die Schwierigkeit der Anwendung der klassischen Homöopathie in einem Forschungsprojekt besteht in der Subjektivität der homöopathischen Mittelfindung, da diese von Fall zu Fall variiert und kein Standard-Mittel benutzt wird. Somit kommt dem behandelnden Tierarzt eine zentrale Rolle bei der Mittelwahl zu. In vorliegender Studie wurde diesem Aspekt durch die Einbeziehung eines Gutachters entgegengewirkt. Der erarbeitete Entscheidungsbaum zur Mittelfindung mit dem anhängenden Repertorisationsbogen, der die in der Literatur genannten wichtigen „Mastitismittel“ enthält, hat sich als praktikabel erwiesen. Durch dessen Anwendung wurde die Mittelfindung vereinfacht und nachvollziehbar. Auch nicht homöopathisch ausgebildete Tierärzte können mit Hilfe des Entscheidungsbaumes in die Lage versetzt werden, das passende Simile zu finden.

In der Untersuchung wurden nur akute katarrhalische, durch umweltassoziierte Erreger hervorgerufene Mastitiden behandelt. In Abstimmung mit dem Projektrat wurden *S. aureus*-Mastitiden aus Gründen der nicht vorhandenen Therapierwürdigkeit in der Laktation von dem Versuch ausgeschlossen. Für Mastitiden, die durch kontagiöse Streptokokken ausgelöst werden, stehen konventionelle Behandlungsregime, die sich in der Praxis als hochwirksam bewährt haben, zur Verfügung. Der Projektrat war einstimmig der Auffassung, dass bei Vorliegen von Euterentzündungen mit euterassoziierten Erregern eine nur geringe Wirksamkeit der Homöopathie vermutet werden kann. Der Ausschluss von subklinischen Euterentzündungen erklärt sich anhand der Ergebnisse des Vorversuchs sowie anhand von Ergebnissen aus vorhergehenden Studien.
Die Festlegung von klaren Ein- uns Ausschlusskriterien entsprechend der vorliegenden Untersuchung forderte eine fundierte Diagnostik. Eine Einzeltier- und Bestandsdiagnose auf zytobakteriologischer Ebene stellt im Hinblick auf das vorliegende Erregerspektrum eines

Betriebes eine wesentliche Voraussetzung für eine effektive Behandlung akuter Euterentzündungen dar, unabhängig davon, welches Behandlungsverfahren anschließend zur Anwendung kommt.
Der hohe Anteil an unspezifischen klinischen Mastitiden (38%) in der vorliegenden Untersuchung unterstreicht diese Forderung, da bei einem negativen Erregernachweis der Einsatz von Chemotherapeutika in diesen Fällen als überflüssig und damit als kontraindiziert beurteilt werden muss.

Behandlungserfolge

Die Beurteilung des Behandlungserfolges weist in der zugänglichen Literatur eine große Heterogenität, vor allem hinsichtlich der ausgewerteten Parameter, auf. Die Kriterien der bakteriologischen Befundentwicklung wurden dabei am einheitlichsten dargestellt und waren somit am besten vergleichbar. Die Rate der Erregereliminierung nach homöopathischer Behandlung in Höhe von 59% am Tag 28 lag deutlich über den Raten von HEKTOEN (2004) mit 29%, MERCK (2004) mit 40% und GARBE (2003) von 42%. Die Kontrollgruppe konnte am Tag 28 eine Erregereliminierung in 56,5% der Fälle vorweisen und liegt damit ebenfalls über den Ergebnissen von MERCK (2004) mit 25% und HEKTOEN (2004) mit 13%. Allerdings wird die im Gegensatz zu Literaturangaben verhältnismäßig hohe Erregereliminierung durch das homöopathische Behandlungsverfahren in vorliegender Arbeit durch den ebenfalls hohen Anteil an bakteriologisch negativen Eutervierteln der Kontrollgruppe wieder relativiert.
Der Behandlungserfolg des chemotherapeutischen Behandlungsverfahrens in vorliegender Arbeit ist mit 83% vergleichbar mit den Angaben der konventionellen Mastitisforschung (TAPONEN et al., 2003; HILLERTON & KLIEM, 2002). Er ist jedoch bedeutend höher als der Behandlungserfolg von den chemotherapeutischen Behandlungsgruppen in vergleichbaren Arbeiten zur homöopathischen Mastitistherapie, wo Ergebnisse von 56% (GARBE, 2003) und 35% (HEKTOEN, 2004) erzielt wurden. Dies ist evtl. auf das behandelte Erregerspektrum bzw. den Nicht-Ausschluss von *S. aureus*-Mastitiden zurückzuführen.

Die vollständige Heilung wurde bislang nur in wenigen Untersuchungen berücksichtigt, obwohl erst die Vereinigung aller 4 Parameter (Palpationsbefund, adspektorischer Milchbefund sowie zytobakteriologischer Befund) im unauffälligen Bereich den Begriff der „Heilung“ erlaubt, der mit einer *‚Restitutio ad integrum’* gleichzusetzen ist. Dieser Begriff beschreibt die Abheilung einer Erkrankung ohne bleibende Schäden. Dabei wird der Funktionszustand des Gewebes, der vor der Erkrankung bestand, *vollständig wiederhergestellt.* Der Begriff „Heilung“ sollte deshalb nur in diesem Zusammenhang Verwendung finden.
In der vorliegenden Untersuchung konnten die erzielten Heilungsraten durch eine homöopathische Behandlung (36,2%) am Tag 56 gegenüber den Heilungsraten der Placebo-

Gruppe (16,3%) statistisch abgesichert werden ($p < 0,05$). Dieses Ergebnis bestätigt teilweise das Ergebnis von MERCK (2004), in dessen Arbeit dieser Unterschied an allen Untersuchungstagen signifikant war. Damit liegt die Wirksamkeit des homöopathischen Behandlungsverfahrens nahe. Weiterhin sprechen die Befundentwicklungen für die Wirksamkeit des homöopathischen Behandlungsverfahrens im Sinne der „Regulationsmedizin".
Die Behandlungsverfahren Homöopathie und Chemotherapie unterschieden sich in vorliegender Untersuchung nicht in ihrer Wirksamkeit bei der Behandlung der akuten katarrhalischen Mastitis in Bezug auf die vollständige Heilung. Die erzielten Behandlungserfolge von 36% nach Anwendung des homöopathischen und 24% nach Anwendung des chemotherapeutischen Behandlungsverfahrens lagen allerdings auf einem sehr niedrigen Niveau.
Mit diesen Ergebnissen wird die Forderung der DVG (2002), jede klinische Mastitis sofort chemotherapeutisch zu behandeln, zumindest bei Vorliegen katarrhalischer Eutererkrankungen, die durch umweltassoziierte Erreger hervorgerufen werden, in Frage gestellt.

In 39 von 147 Mastitisfällen (26,5%) bestand Anlass, die Behandlungsgruppe zu wechseln. Trotz des Wechsels konnte am Tag 28 zwischen 60% (Wechsel Placebo zu Homöopathie) und 88% (Wechsel Placebo zu Chemotherapie) der Fälle eine Erregereliminierung erreicht werden. Die analoge bakteriologische Befundentwicklung lässt den Schluss zu, dass weder eine „Verzögerung" des Behandlungsbeginns durch die Verabreichung eines Placebos noch eine homöopathische Erstbehandlung einer katarrhalischen Mastitis einen negativen Effekt auf die Erregereliminierung ausübt. Diese Aussage hat jedoch nur dann Gültigkeit, wenn das Vorhandensein von kontagiösen Mastitiserregern ausgeschlossen werden kann.

Schlussfolgerungen

Nach den vorliegenden Heilungsraten steht das homöopathische Behandlungsverfahren bei der Behandlung von akuten katarrhalischen, durch umweltassoziierte Erreger hervorgerufenen Mastitiden auf der gleichen Stufe wie das chemotherapeutische Behandlungsverfahren. Allerdings müssen die erreichten Behandlungserfolge von knapp 40% als unzureichend beurteilt werden. Das Kriterium der prognostischen Sicherheit hinsichtlich des Behandlungserfolges wird von beiden Behandlungsverfahren nicht erfüllt.
Die EG-Verordnung (1804/1999) nennt die prognostische Sicherheit als Voraussetzung für den bevorzugten Einsatz von alternativen Heilmethoden. Die erzielten Ergebnisse in vorliegender Studie zeigen, dass die therapeutische Wirkung nicht in jedem Falle sicher vorhersagbar ist.

Die Ergebnisse machen deutlich, dass der Schwerpunkt der Bekämpfung von Euterentzündungen, die durch eine Infektion mit umweltassoziierten Mastitiserregern hervorgerufen werden, nicht in der Therapie, sondern in der Präventive liegen sollte. Nur bei dem Vorliegen eines geschwächten Immunsystems erhalten Umwelterreger die Möglichkeit, ihr krankmachendes Potential zu entfalten. Eine Immunsuppression wird v.a. durch Mängel in der Haltung; Fütterung, Melkhygiene- bzw. Melktechnik hervorgerufen. Nur durch eine ständig durchzuführende Eigenkontrolle der Betriebe unter Beachtung der angesprochenen Fehlerquellen kann es gelingen, den Immunstatus von Milchkühen anzuheben und damit die Eutergesundheit positiv zu beeinflussen.

4 Zusammenfassung

In der Ökologischen Tierhaltung gilt gemäß der EG-Verordnung (EWG-Nr. 1804/1999) für die Verwendung von Tierarzneimitteln der Grundsatz, dass phytotherapeutische und homöopathische Erzeugnisse chemisch-synthetischen allopathischen Tierarzneimitteln vorzuziehen sind, sofern sie eine therapeutische Wirkung auf die betreffende Tierart und die zu behandelnde Krankheit haben. Anders als in vorhergehenden Arbeiten zur Wirksamkeitsprüfung wurde in der vorliegenden Untersuchung statt einzelner Substanzen bzw. Komplexmittel das homöopathische Behandlungsverfahren als solches geprüft. Dabei wurde die Wirksamkeit des klassischen homöopathischen Behandlungsverfahrens dem chemotherapeutischen Behandlungsverfahren und einer Placebo-Verabreichung bei der Behandlung von Eutererkrankungen gegenübergestellt.

Das Versuchsdesign basierte auf den Anforderungen einer Klinischen Kontrollstudie. Die Verteilung der Tiere in die drei Behandlungsgruppen erfolgte randomisiert. Die Untersuchungen der Kühe fanden an den Tagen 0, 1, 2, 7, 14, 28 und 56 nach Behandlungsbeginn statt. An diesen Terminen wurden klinische Befunde und ein adspektorischer Milchbefund erhoben sowie Viertelanfangsgemelksproben zur zytobakteriologischen Untersuchung entnommen. Die Studie wurde von einem Projektrat begleitet, der u.a. bei der Festlegung der Ein- und Ausschlusskriterien und bei der Diskussion der Ergebnisse unterstützend tätig war.

In einem Vorversuch wurde die Wirksamkeit des homöopathischen Behandlungsverfahrens bei der Behandlung von subklinischen Euterentzündungen an einer Fallzahl von insgesamt 39 Tieren mit 65 subklinisch erkrankten Eutervierteln geprüft. Die Ergebnisse zeigten, dass die beiden Behandlungsverfahren keinen belegbaren Erfolg im Vergleich zur Selbstheilung (Placebogruppe) erkennen ließen. Deshalb wurden die subklinischen Mastitiden aus dem Hauptversuch ausgeschlossen, der sich daraufhin auf die Behandlung von definierten akuten klinischen Mastitiden beschränkte.

Im Hauptversuch konnten 147 akute katarrhalische Mastitiden, die durch umweltassoziierte Erreger hervorgerufen wurden, in die Auswertung einbezogen werden. Die Wirksamkeit wurde hinsichtlich den Palpations -und adspektorischen Milchbefunden, der bakteriologischen und zytologischen Befundentwicklung sowie hinsichtlich der vollständigen Heilung ausgewertet. Ein Euterviertel galt dann als vollständig geheilt, wenn der Palpationsbefund des Euters sowie der adspektorische Milchbefund unauffällig waren, der Erreger vom Erkrankungstag nicht mehr nachgewiesen wurde und die Zellzahl 100.000/ml Milch nicht überschritt.

Eine Verschlimmerung der Lokalsymptome oder ein Auftreten von systemischen Krankheitssymptomen bedingte einen Wechsel zu einer anderen Behandlungsgruppe nach definierten Kriterien. Insgesamt mussten 39 der 147 therapierten Eutervierteln (26,5%) das Behandlungsverfahren wechseln. Die Tiere, denen ein Placebo verabreicht wurde, mussten

signifikant häufiger und früher auf ein anderes Behandlungsverfahren wechseln (46,5%) als homöopathisch (20,7%) bzw. chemotherapeutisch (15,2%) behandelte Tiere ($p < 0,05$).
Die Unterschiede der Palpationsbefunde und adspektorischen Milchbefunde der bakteriologisch positiven Mastitiden zwischen den beiden Behandlungsverfahren und der Kontrollgruppe waren am Tag 28 bzw. an allen dem Tag 7 folgenden Untersuchungstagen signifikant ($p < 0,05$).
Von 91 der 147 therapierten Euterviertel (62%) wurde aus der Milchprobe des Erkrankungstages ein Erreger isoliert, wobei es sich in 42% der Fälle um Umwelt-Streptokokken handelte. Die Differenz hinsichtlich der Erregereliminierung zwischen den chemotherapeutisch behandelten (82,8%) und den homöopathisch behandelten Eutervierteln (43,6%) bzw. den Eutervierteln nach Placebo-Verabreichung (56,5%) war nur am Tag 7 statistisch signifikant ($p < 0,05$).
Die Mittelwert- Unterschiede der logarithmierten Zellzahlen zwischen den beiden Behandlungsverfahren und der Kontrollgruppe waren für die am Erkrankungstag bakteriologisch positiven Euterviertel an allen Untersuchungstagen statistisch absicherbar ($p < 0,05$).
Am Tag 56 konnten 36,2 % der homöopathisch behandelten Euterviertel gegenüber 16,3% der Tiere der Placebo-Gruppe als vollständig geheilt beurteilt werden. Die chemotherapeutisch behandelten Euterviertel erreichten eine vollständige Heilung in 23,9% der Fälle. Die Differenz zwischen dem homöopathischen Behandlungsverfahren und der Kontrollgruppe konnte statistisch abgesichert werden ($p < 0,05$). Das homöopathische und das chemotherapeutische Behandlungsverfahren unterschieden sich in ihrer Wirksamkeit bei der Behandlung von akuten katarrhalischen Euterentzündungen nicht signifikant voneinander. Trotz der scheinbaren Wirksamkeit der Homöopathie lagen die Behandlungserfolge im Sinne einer vollständigen Heilung von knapp 40% auf einem sehr niedrigen Niveau, dergleichen gilt auch für des chemotherapeutische Behandlungsverfahren.
Die Ergebnisse machen deutlich, dass der Schwerpunkt der Bekämpfung von Euterentzündungen, die durch umweltassoziierte Erreger hervorgerufen werden, nicht in der Therapie, sondern in der Präventive liegt. Zur Klärung des Erregerspektrums und damit zur Abschätzung eines hinreichenden Behandlungserfolges auf Bestands- wie auch auf Tierebene ist eine fundierte Diagnostik unerlässlich. Die Verbesserung der Umweltbedingungen zur Steigerung des Immunsystems der Kühe stellt scheinbar der Schlüssel für das Vorhandensein einer eutergesunden Herde dar.

5 Gegenüberstellung der ursprünglich geplanten zu den tatsächlich erreichten Zielen

In der vorliegenden Untersuchung konnte den Anforderungen der Europäischen Agentur für die Evaluation von medizinischen Produkten (EMEA, 2000 & 2003) durch das geplante Studiendesign entsprochen werden.

Die Beschränkung auf die Behandlung von akuten katarrhalischen, durch umweltassoziierte Erreger hervorgerufene Mastitiden engte das Spektrum der Mastitiden und damit die Zahl der einzubeziehenden Erkrankungsfälle erheblich ein. Viele der von den Betriebsleitern gemeldeten Mastitiden mussten ausgeschlossen werden, da bei der anschließenden Untersuchung der Tiere andere Formen der Euterentzündung (z. B. Mastitis phlegmonosa, mit Störungen des Allgemeinbefindens oder Zitzenverletzungen) festgestellt wurden. In anderen Fällen entsprachen die aufgetretenen Symptome zwar den Einschlusskriterien. Die nachfolgenden zytobakteriologischen Befunde wiesen aber häufig eine Infektion mit *S. aureus* auf, so dass diese Tiere trotz erfolgter Behandlung im Nachhinein ausgeschlossen werden mussten. Des Weiteren wurden die akuten Mastitiden, die während der Vorversuchsphase behandelt wurden, aus der Auswertung ausgeschlossen. Diese Versuchsphase diente der Einübung in das homöopathische Behandlungsverfahren. Nach Meinung des Projektrates waren die Mastitisfälle nicht vergleichbar mit denen des Hauptversuchs. Dies reduzierte die Fallzahl um weitere 37 Mastitisfälle.
Die Vielfalt der Ausschlussgründe führte dazu, dass die im Projektantrag aufgeführte Zielgröße von 400 Mastitisfällen nicht erreicht werden konnte. Die Anzahl von 147 Mastitisfällen war dennoch hinreichend für eine solide statistische Auswertung. Allerdings konnte keine Statistik hinsichtlich des Behandlungserfolgs gegenüber eines einzelnen Erregers durchgeführt werden.

6. Literaturverzeichnis

ANDERSON, K. L., SMITH, A. R., GUSTAFSSON, B. K., SPAHR, S. L., and WHITMORE, H. L., 1982: Diagnosis and treatment of acute mastitis in a large dairy herd. J. Am. Vet. Med. Assoc., 181, 690-693.

ANDERSSON, R., und LEON, L., 1999: Die homöopathische Behandlung boviner Mastitiden: Probleme und Erfolge. 5.Wissenschaftstagung zum Ökologischen Landbau, 23-25. Februar 1999, Berlin, S. 380-383.

ANDERSSON, R., and LEON, L., 2000: A survey on the uptake of homoepathic drugs in veterinary medicine in Germany. In: Alföldi, T.; Lockeretz, W.; Niggli, U. (eds.), Proceedings of 13th International IFOAM Scientific Conference, Basel, p. 340.

ANDRESEN, E.-P., 1991: Fallaufnahme und homöopathische Anamnese in Großbeständen. TU 46, 678-683.

AVID, 1999**:** Arbeitsanleitung für die Resistenzbestimmung schnell wachsender Bakterien in der Veterinärmedizin, in: Methoden der Infektionsdiagnostik. Loseblattsammlung, des Arbeitskreises für Veterinärmedizinische Infektionsdiagnostik in der DVG (Stand Januar 1999)

BERRY, E. A., and HILLERTON, J. E., 2002: The effect of selective dry cow treatment on new intramammary infections. J. Dairy Sci. 85, 112-121.

BIEDERMANN, A., 1983: Versuche über intermediäre Wirkungen von unspezifisch wirkenden Reizkörpern und Paramunitätsinducern bei kleinen Versuchstieren. Hannover, Tierärztl. Hochschule, Diss. Vet. Med.

BIGGS, A., 2002: Practical use of antibiotics in clinical and subclinical mastitis. Proceedings of the British Mastitis Conference, 37-50.

BUNDESTIERÄRZTEKAMMER (BTK) und ARBEITSGEMEINSCHAFT DER LEITENDEN VETERINÄRBEAMTEN (ARGEVET), 2000: Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antimikrobiell wirksamen Tierarzneimitteln (Antibiotika- Leitlinien); http://www.uni-leipzig.de/~vetppt.

CATTELL, M. B., DINSMORE, R. P., BELSCHNER A. P., CARMEN, J., and GOODELL, G., 2001: Environmental Gram-Positive Mastitis Treatment: In Vitro Sensivity and Bacteriologic Cure. J. Dairy Sci. 84, 2036-2043.

CRAVEN, N., 1991: Is treatment necessary? Proceedings of the British Mastitis Conference, 42-49.

CUMMINS, K. A., and MCCASKEY, T. A., 1987: Multiple infusions of cloxacillin for treatment of mastitis during dry period. J. Dairy Sci. 70, 2658-2665.

DELUYKER, H. A., CHESTER, S. T., and VANOYE, S. N., 1999: A multilocation clinical trial in lactating dairy cows affected with clinical mastitis to compare the efficacy of treatment with intramammary infusions of a lincomycin/neomycin combination with an ampicillin/cloxacillin combination. J. vet. Pharmacol. Therap. 22, 274-282.

DEISER, R., 1997: Taschen-Repetitorium der homöopathischen Tiermedizin. Sonntag Verlag, Stuttgart.

DIJKHOUSEN, A. A., and RENKEMA, J. A., 1978: Economic aspects of mastitis control in the Netherlands. Proceedings of the European Association for Animal Production 29th Annual Meeting, Stockholm, June 1978, pp. 66-75.

DOBBINS, C. H., 1977: Mastitis losses. J. Am. Vet. Med. Ass. 170, 1129-1132.

DODD, F. H., 1987: The role of therapy in mastitis control. Proceedings of Int. Mastitis Symp., Canada, pp. 161-175.

DRÖSEMEIER, C., 1989: Einsatz von Lachesis compositum® bei Zuchtsauen zur Prophylaxe des MMA-Komplexes. Hannover, Tierärztl. Hochschule, Diss. Vet. Med.

DVG, 2000: Leitlinien zur Entnahme von Milchproben unter antiseptischen Bedingungen und Leitlinien zur Isolierung und Identifizierung von Mastitiserregern. Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft e.V., Gießen

DVG, 2002: Leitlinien zur Bekämpfung der Mastitis des Rindes als Bestandsproblem. Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft e. V., Gießen.

EG- Verordnung (EWG-Nr. 1804/1999) zur Ökologischen Tierhaltung des Rates der Europäischen Union.

EMEA, 2000: Guideline on good clinical practices. http://www.eudra.org/emea.html

EMEA, 2001: Points to consider on missing data. http://www.eudra.org/emea.html

EMEA, 2003: Guideline for the conduct of efficacy studies for intramammary products for use in cattle. http://www.eudra.org/emea.html

FEHLINGS, K., und DENEKE, J., 2000: Mastitisproblematik in Betrieben mit ökologischer Rinderhaltung. Tierärztl. Praxis, 28, 104-109.

FLEXICON, 2005: http://flexicon.doccheck.com/

FUNKE, S., SOBIRAJ, A., TÖLLE, K.-H. und SCHALLENBERGER, E., 2003: Eutergesundheit in Milchviehbetrieben mit ökologischer Produktionsrichtung. Vortragstagung der DGfZ und GfT, Göttingen, September 2003.

GARBE, S., 2003: Untersuchungen zur Verbesserung der Eutergesundheit bei Milchkühen unter besonderer Berücksichtigung des Einsatzes von Homöopathika. Berlin, Univ., Tierärztl. Fak., Diss. Vet. Med.

GEBHARDT, K. H., 1977: Homöopathie und Schulmedizin. Prakt. Tierarzt 58, 550-554.

GOODGER, W. J., TROUTT, F., WALLACE, L., and WILLIAMS, C., 1993: Management factors affecting antibiotic residues and the establishment of antibiotic resistance in dairy calves. Bovine-Practitioner 27, 135-140.

GUTERBOCK, W. M., VAN EENENNAAM, A. L., ANDERSON, R. J., GARDNER, I. A., CULLOR, J. S., and HOLMBERG, C. A., 1993: Efficacy of intramammary antibiotic therapy for treatment of clinical mastitis caused by environmental pathogens. J. Dairy Sci. 76, 3437-3444.

HAHNEMANN, S., 1999: Organon original. Barthel und Barthel Verlag, Nendeln.

HAMANN, J., 1989: Zur medikamentösen Therapie boviner Mastitiden - Einordnung und Bewertung. Prakt. Tierarzt 10, 19-22.

HAMANN, J., und GRUNERT, E., 1998: Ökonomie der Mastitisbekämpfung - eine diagnostische Frage? Prakt. Tierarzt, coll. vet. XXVIII, 62-70.

HAMANN, J., und KRÖMKER, V., 1999: Mastitistherapie- Hilfe zur Selbsthilfe. Prakt. Tierarzt, coll. vet. XXIX, 38-42.

HARRISON, P. F., and LEDERBERG, J. (eds.), 1998: Antimicrobial Resistance: Issues and Options. National Academy Press, Washington, DC.

HAYTON, A. J., and BRADLEY, A. J., 2004: The control of mastitis on organic units. Proceedings of the British Mastitis Conference.

HEKTOEN, L., 2001: Controlled clinical trials used in the evaluation of clinical effect of homeopathic treatment in farm animals. Proceedings of the 5th NAHWOA Workshop, Rødding, November 2001, pp. 42-49.

HEKTOEN, L., 2004: Homeopathic treatment of farm animals- Studies of utilisation, effects and implications for animal health and welfare. Oslo, Diss. Vet. Med.

HILLERTON J. E., and KLIEM, K. E., 2002: Effective treatment of *Streptococcus uberis* clinical mastitis to minimize the use of antibiotics. J. Dairy Sci. 85, 1009-1014.

HOVI, M., and RODERICK, S., 1998: Mastitis therapy in organic dairy herds. Proceedings of the British Mastitis Conference, pp. 29-35.

HOVI, M., and RODERICK, S., 2000: Mastitis and mastitis control strategies in organic milk. Cattle Pract. 8, 259-264.

HOVI, M., SUNDRUM, A., and THAMSBORG, S. M., 2003: Animal health and welfare in organic livestock production in Europe – current state and future challenges. Livest. Prod. Sci. 80, 41-53.

HUGHES, J., 1999: Bedding systems and mastitis. Proceedings of the British Mastitis Conference, pp. 73-78.

INTERNATIONAL DAIRY FEDERATION (IDF), 1995: Milk: Enumeratiom of somatic cells. IDF Stand. 148A

JARP, J., BUGGE, H. P., and LARSEN, S., 1989: Clinical trial of three therapeutic regiments for bovine mastitis. Vet. Record 124, 630-634.

JONES, G. M., and SWISHER, J. M., 1998: Environmental streptococcal an coliform mastitis. Virginia cooperative extension, Dairy Sciences, publication 404-234.
http://www.ext.vt.edu/pubs/dairy/404-234/404-234.html

KAISER, D., 1989: Geschichte der Medizin – Wiederentdeckt: ein grundlegendes Manuskript Hahnemanns. Z. klass. Hom. 33, 112-120.

KENT, J. T., 1997: Repertorium der homöopathischen Arzneimittel. Haug Verlag.

KIELWEIN, G., 1994: Leitfaden der Milchkunde und Milchhygiene. Blackwell Verlag, Berlin.

KING, G., 1995: Experimental investigations for the purpose of scientifical proving of the efficacy of homoeopathic preparations – a literature rewiev about publications from english-speaking countries. Hannover, Tierärztl. Hochschule, Diss. Vet. Med.

KLEIJNEN, J., KNIPSCHILD, P., and TER RIET, G., 1991: Clinical trials of homoeopathy. Br. Med. J. 302, 316-322.

KOSSAIBATI, M. A., and ESSLEMONT, R. J., 1997: The costs of production diseases in dairy herds in England. The Veterinary Journal 154, 41-51.

KRÖMKER, V., 2003: Zur Mastitissituation in Milchviehbetrieben des ökologischen Landbaus in Niedersachsen. Untersuchungsvorhaben in der ökologischen Rindviehhaltung in Niedersachsen 2002-2003, S. 96-100.
http://orgprints.org/3833/01/Bericht_OekoMilchvieh.pdf

KRÖMKER, V., und PFANNENSCHMIDT, F., 2005: Zur Inzidenz klinischer Mastitiden und ihrer Therapie in Milchviehbetrieben des ökologischen Landbaus. Beiträge zur 8. Wissenschaftstagung Ökologischer Landbau, S. 409-410.

KRÜGER, H., und SCHÜTTE, A., 1993: Forschung in der Veterinärhomöopathie-Forderungen und Anregungen für künftige Projekte. Zeitschrift für ganzheitliche Tiermedizin 8, 9-15.

KRUTZINNA, C., BOEHNCKE, E., und HERMANN, H.-J., 1996: Die Milchviehhaltung im Ökologischen Landbau. Ber. Ldw. 74, 461-480.

LEON, L., und ANDERSSON, R., 2003: Befragung über Homöopathie und Phytotherapie in der deutschen ökologischen Tierhaltung. Beitrag zur 7. Wissenschaftstagung zum Ökologischen Landbau, 24.-26. Februar 2003, Wien, S. 633-634.

LÖSCHER, W., 1992: Homöopathie: eine wirksame und risikoarme Alternative zur konventionellen Pharmakotherapie? Teil 2: Nachweis der Wirksamkeit beim Tier. DTW 99, 99-106.

LÖSCHER, W., 1994: Veterinärhomöopathie- Theoretische Grundlagen, arzneimittelrechtliche Beurteilung und kritische Analyse (II). Prakt. Tierarzt 75, 34-38.

LÖSCHER, W., und RICHTER, A., 1993: Homöopathika in der Veterinärmedizin und ihre pharmakologisch/ toxikologische und arzneimittelrechtliche Bewertung. Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 106, 109-118.

MARIE, P., and MAHE, F., 1988: Comparison of a homeopathic treatment and a placebo in a severe case of piggery cough. Revue de Medecine Veterinaire 139, 790-793.

MAUSCHERING, I., 2000: Zur Vereinfachung der klassisch-homöopathischen Mastitisbehandlung – Entwicklung eines Anamnese- und Repertorisierungsbogens. Diplomarbeit im FG Ökologische Tierhaltung, Universität Kassel, Witzenhausen.

MAY, T., and REINHART, E., 1997: Field trial of homeopathic, prophylactic herd treatment in weaning pigs against enterotoxaemia caused by Escherichia coli. Biologische Tiermedizin 14, 20-27.

MCDOUGALL, S., 1998: Efficacy of two antibiotic treatments in curing clinical and subclinical mastitis in lactating dairy cows. New Zealand Veterinary Journal 46, 226-232.

MCDOUGALL, S., 2003: Intramammary treatment of clinical mastitis of dairy cows with a combination of lincomycin and neomycin, or penicillin and dihydrostreptomycin. New Zealand Veterinary Journal 51, 111-116.

MEANEY, W. J., 1995: Treatment of mastitis with homoeopathic remedies. IDF Mastitis Newsletter 20, pp. 5-6.

MERCK, C. C., 2004: Etablierung der homöopathischen Mastitistherapie in einem biologisch-dynamisch wirtschaftenden Milcherzeugerbetrieb unter Berücksichtigung ökologischer, epidemiologischer und ökonomischer Gesichtspunkte. Abschlussbericht zum Forschungsvorhaben 99UM032.

MERCK, C. C., SONNENWALD, B., und ROLLWAGE, H., 1989: Untersuchungen über den Einsatz homöopathischer Arzneimittel zur Behandlung akuter Mastitiden beim Rind. Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 102, 266-272.

MILNE, M. H., BIGGS, A. M., BARRETT, D. C., YOUNG, F. J., DOHERTY, S., INNOCENT, G. T., and FITZPATRICK, J. L., 2005: Treatment of persistent intramammary infections with *Streptococcus uberis* in dairy cows. Vet. Record 157, 245-250.

NICKEL, R., und RIJNBERG, A., 1991: Behandlungsmethoden: „Regulär“ und „Alternativ“. Prakt. Tierarzt 1, 40-48.

NICKERSON, S. C., 1996: Clinical Mastitis: To treat or not to treat. Proceedings of the Western Canadian Dairy Seminar.

OFFERHAUS, E. J., BAARS, T., and GROMMERS, F. J., 1993: Gezondheid en vruchtbaarheid op biologische bedrijven farms. Louis Bolk Institute, Driebergen.

OTTO, H., 1982: Erfahrungen mit der homöopathischen Therapie akuter parenchymatöser Mastitiden des Rindes. TU 37, 732-734.

PYÖRÄLÄ, S., 2002: Trends and advances in mastitis therapy. Vet-Med Report 26, 16-17.

REINHART, E., 1993: Zur Nutzen-Risiko-Relation homöopathischer Tierarzneimittel. TU 48, 778-796.

ROBERSON, J. R., WARNICK, L. D., and MOORE, G., 2004: Mild to moderate clinical mastitis: Efficacy of intramammary Amoxicillin, frequent milk-out, a combined intramammary Amoxicillin and frequent milk-out treatment versus no treatment. J. Dairy Sci. 87, 583-592.

RODERICK, S., SHORT, N., and HOVI, M., 1996: Organic lifestock production – animal health and welfare research priorities. University of Reading, p. 29.

ROOST, H., 1995: Vergleichende Untersuchungen zur Zyklusstimulation bei Zuchtsauen mit Hormeel, Ovarium compositum und PMSG. Biologische Tiermedizin, 12, 80-88.

SANDHOLM, M., 1995: A critical view of antibacterial mastitis therapy. The bovine udder and mastitis. Gummerus Kirjapaino, Jyvaskyla, 143-148.

SCHMIDT, A., 1990: Homöopathie: Wo liegt der Denkfehler? Zeitschrift für ganzheitliche Tiermedizin 7, 10-12.

SCHMIDT, A. (Hrsg.), 1998: Grundkurs in klassischer Homöopathie für Tierärzte. Sonntag Verlag, Stuttgart.

SCHÜTTE, A., 1994: Ist Forschung in der Veterinärhomöopathie gerechtfertigt? Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 107, 229-236.

SCHÜTTE, A., 2005: Homöopathie. Leitfaden der Nutztiergesundheit. Sonntag Verlag, Stuttgart, 17-26.

SÈRIEYS, F., RAGUET, Y., GOBY, L., SCHMIDT, H., and FRITON, G., 2005: Comparative efficacy of local and systemic antibiotic treatment in lactating cows with clinical mastitis. J Dairy Sci. 88, 93-99.

SHIM, E.H., SHANKS, R.D., and MORIN, D.E., 2004: Milk loss and treatment costs associated with two treatment protocols for clinical mastitis in dairy cows. J. Dairy Sci. 87, 2702-2708.

SMITH, K. L., and HOGAN, J. S., 1993: Environmental Mastitis. Vet. Clin. N. Am.-Food Animal Practice 9, 489-498.

SOBIRAJ, A., ILLING, C., FRIEBEL, H., BARTEL, K., und RICHTER, A., 2000: Heilungsrate bei Kühen mit subklinischer und unspezifischer Mastitis. TU 55, 315-320.

SONNENWALD, B.M., 1986: Therapie akuter Mastitiden beim Rind unter Anwendung verschiedener homöopathischer Arzneimittel. Berlin, Diss. Vet. Med.

SPRANGER, J., 1998: Richtliniengemäße Prävention und Therapie in der Tierhaltung des Ökolandbaus am Beispiel der Mastitis der Kuh. Dtsch. Tierärztl. Wschr. 105, 321-323.

SUNDRUM, A., BENNINGER, T., und RICHTER, U., 2005: Statusbericht zum Stand des Wissens über die Tiergesundheit in der Ökologischen Tierhaltung – Schlussfolgerungen und Handlungsoptionen für die Agrarpolitik. Bundesprogramm Ökologischer Landbau, Projekt-Nr. 03 OE 672.

TAPONEN, S., DREDGE, K., HENRIKSSON, B., PYYHTIÄ, A.-M., SUOJALA, L., JUNNI, R., HEINONEN, K., and PYÖRÄLÄ, S., 2003: Efficacy of intramammary treatment with procaine penicillin G vs. procaine penicillin plus neomycin in bovine clinical mastitis caused by penicillin-susceptible, gram-positive bacteria – a double blind field study. J. vet. Pharmacol. Therap. 26, 193-198.

TIEFENTHALER, D., 1990: Der klinische und bakteriologische Euterbefund von homöopathisch und allopathisch therapierten, an akuten Mastitiden erkrankten Rindern. Wien, Diss. Vet. Med.

TURNER, S. J., 2001: Use of homoeopathy and non-antibiotic treatment for mastitis in Somerset. Proceedings of the British Mastitis Conference, pp. 13-23.

VAARST, M., and ENEVOLDSEN, C., 1997: Patterns of clinical mastitis manifestations in Danish organic dairy herds. J. Dairy Res. 64, 23-37.

VAN EENENNAAM, A. L., GARDNER; I. A., HOLMES, J., PERANI, L., ANDERSON, R. J., CULLOR, J. S., and GUTERBOCK, W. M., 1995: Financial analysis of alternative treatments for clinical mastitis associated with environmental pathogens. J. Dairy Sci. 78, 2086-2095.

VARSHNEY, JP., and NARESH, R., 2005: Comparative efficacy of homeopathic and allopathic systems of medicine in the management of clinical mastitis of Indian dairy cows. Homeopathy 94, 81-85.

WALLER, K. P., BEYER, W., and EKMAN, T., 1998: Veterinär homeopati till lantbrukets djur – en sammenställning av vetenskapliga försök. [Veterinary homeopathy in farm animals – a review of scientific studies. In Swedish]. Report, Agricultural University of Sweden, Uppsala, August 1998. 35 pp.

WENDT, K., BOSTEDT, H., MIELKE, H., und FUCHS, H.-W., 1994: Euter- und Gesäugekrankheiten. Gustav Fischer Verlag, Jena.

WHO, 1997: The medical impact and use of antimicrobials in food animals. Report of a WHO-Meeting, Berlin, Germany, 13.-17. October.

WILSON, C. D., AGGER, N., GILBERT, G. A., THOMASSON, C. A., and TOLLING, S. T., 1986: Field trials with cefoperazone in the treatment of bovine clinical mastitis. Vet. Record 118, 17-19.

WINTER, P., SPIELLEUTNER, K., KUSSBERGER, H., ROCKENSCHAUB, M., und PETRACEK, F., 1997: Zum Einsatz von Cefoperazon (Peracef®) bei subklinischen und klinischen Mastitiden bei Kühen. TU 52, 577-583.

WISE, R., HART, T., CARS, O., STREULENS, M., HELMUTH, R., HUOVINEN, P., and SPRENGLER, M., 1998: Antimicrobial resistance. British Medical Journal 31, 609-610.

WOLTER, H., 1979: Homöopathie- Integration oder Alternative? Collegium veterinarium, S. 113-116.

WRIGHT-HUBBARD, E., 1983: Kurzlehrgang der Homöopathie. Organon Verlag, Berg.

ZSCHÖCK, M., MANHOLD-MAURER, S., WESCHER, A., MERL, K., KHAN, I., and LÄMMLER, C., 2005: Evaluation of tRNA intergenic spacer length polymorphism analysis as a molecular method for species identification of streptococcal isolates from bovine mastitis. J. Dairy Res. 72, 333-337.

ZWALD, A. G., RUEGG, P. L., KANEENE, J. B., WARNICK, L. D., WELLS, S. J., FOSSLER, C., and HALBERT, L. W., 2004: Management practices and reported antimicrobial usage on conventional and organic dairy farms. J. Dairy Sci. 87, 191-201.