

UNTERSUCHUNGEN ZUR EVIDENZBASIERTEN
AUSWERTUNG THERAPEUTISCHER VERFAHREN
ZUR BEHANDLUNG DES OVARIALZYSTEN-
SYNDROMS, DER HYPOCALCÄMISCHEN
GEBÄRPARESE UND DER NACHGEBURTS-
VERHALTUNG BEIM MILCHRIND

NICOLA WEIGEL

INAUGURAL-DISSERTATION zur Erlangung des Grades eines Dr. med. vet.
beim Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2010

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2010

© 2010 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

Aus Klinikum Veterinärmedizin, Klinik für Geburtshilfe, Gynäkologie und Andrologie
der Groß- und Kleintiere mit Tierärztlicher Ambulanz
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Betreuer: Prof. Dr. A. Wehrend

Untersuchungen zur evidenzbasierten Auswertung therapeutischer Verfahren zur
Behandlung des Ovarialzystensyndroms, der hypocalcämischen Gebärparese
und der Nachgeburtsverhaltung beim Milchrind

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines

Dr. med. vet.

beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

eingereicht von

Nicola Weigel

Tierärztin aus Frankfurt am Main

Gießen 2010

Mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Dekan: Prof. Dr. Dr. habil. G. Baljer

Gutachter: Prof. Dr. A. Wehrend
Prof. Dr. K. Doll

Tag der Disputation: 11.03.2010

Für Jens und meine Familie

Untersuchungen zur evidenzbasierten Auswertung therapeutischer Verfahren zur Behandlung des Ovarialzystensyndroms, der hypocalcämischen Gebärparese und der Nachgeburtsverhaltung beim Milchrind

1	Einleitung und Fragestellung	9
2	Literaturübersicht	10
2.1	Definition der evidenzbasierten Medizin	10
2.2	Evidenzbasierte Medizin im Humanbereich	15
2.3	Evidenzbasierte Medizin im Veterinärbereich	16
2.4	Vorteile der evidenzbasierten Medizin.....	18
2.5	Nachteile der evidenzbasierten Medizin.....	19
2.6	Beurteilungskriterien der evidenzbasierten Medizin	21
2.7	Metaanalyse	28
3	Definition des Krankheitsbildes.....	31
3.1	Ovarialzysten des Rindes.....	31
3.1.1	Klassifizierung der Ovarialzysten.....	32
3.2	Hypocalcämie post partum des Rindes	36
3.2.1	Ätiologie und Pathogenese der hypocalcämischen Gebärparese.....	36
3.2.2	Einteilung der hypocalcämischen Gebärparese.....	38
3.2.3	Inzidenz der hypocalcämischen Gebärparese	39
3.3	Nachgeburtsverhaltung des Rindes	40
3.3.1	Die bovine Placenta.....	40
3.3.2	Umbauvorgänge kurz vor dem Partus	41
3.3.3	Physiologie des Nachgeburtsabgangs.....	41
3.3.4	Pathologie des Nachgeburtsabgangs / Ätiologie der Nachgeburtsverhaltung.....	42

4	Diagnostik	44
4.1	Ovarialzysten des Rindes.....	44
4.1.1	Rektale Untersuchung	44
4.1.2	Pathologisch-anatomische Untersuchung.....	45
4.1.3	Sonografie	46
4.1.4	Endokrine Untersuchungen	47
4.2	Hypocalcämie post partum des Rindes.....	48
4.2.1	Klinische Untersuchung	48
4.2.2	Labordiagnostik	49
4.3	Nachgeburtshaltung des Rindes	51
4.3.1	Klinische Untersuchung	51
4.3.2	Vaginale Untersuchung.....	51
4.3.3	Labordiagnostik	51
5	Material und Methoden	53
5.1	Material	53
5.1.1	Literatursuche zur Therapie der Ovarialzysten des Rindes	55
5.1.2	Literatursuche zur Therapie der Hypocalcämie post partum des Rindes.....	55
5.1.3	Literatursuche zur Therapie der Nachgeburtshaltung des Rindes.....	55
5.2	Methoden	56
5.3	Untersuchung nach Kriterien zum generellen Einschluss der Studien in eine Metaanalyse	60
6	Ergebnisse.....	62
6.1	Zeitliche und sprachliche Verteilung der relevanten Literatur.....	62
6.1.1	Literaturliste Therapie der Ovarialzysten des Rindes	62
6.1.2	Literaturliste Therapie der Hypocalcämie post partum des Rindes.....	63

6.1.3	Literaturliste Therapie der Nachgeburtsverhaltung des Rindes	65
6.2	Einteilung der Veröffentlichungen in Studientypen.....	67
6.2.1	Bewertungen der Studientypen durch Peer-Reviewer und Analyse der Fehleinteilungen	67
6.2.2	Endgültige Verteilung der Studientypen.....	72
6.3	Auswertung der Studienqualität der Publikationen der Studientypen verblindeten, randomisierten, kontrollierten Studien, der randomisierten, kontrollierten Studien und der „anderen kontrollierten Studien“	74
6.3.1	Auswertung einzelner Qualitätskriterien (Anzahl der Tiere, Rasse, Alter, Einschlußkriterien, Kontrollgruppe, Randomisierung, Verblindung, Therapie, Therapieerfolg)	74
6.4	Untersuchung der verblindeten, randomisierten, kontrollierten Studien und der randomisierten, kontrollierten Studien.....	77
6.4.1	Veröffentlichungszahlen und -zeitpunkte der verblindeten, randomisierten, kontrollierten Studien und der randomisierten, kontrollierten Studien	78
6.5	Untersuchung der verblindeten, randomisierten, kontrollierten Studien und der randomisierten, kontrollierten Studien hinsichtlich des Therapieansatzes und der inhaltlichen Vergleichbarkeit	80
6.6	Untersuchung sekundärer Studien	82
7	Diskussion	84
7.1	Diskussion der Fragestellung	84
7.2	Diskussion der Methode	85
7.3	Allgemeine Bewertung der ausgewerteten Literatur.....	91
7.4	Bewertung der Qualität verblindeter, randomisierter kontrollierter Studien und randomisierter, kontrollierter Studien	93
7.5	Bewertung der inhaltlichen Vergleichbarkeit randomisierter, kontrollierter Studien und verblindeter, randomisierter, kontrollierter Studien	100

7.6	Bewertung der systematischen Reviews	102
7.7	Bewertung der nicht-systematischen Reviews	103
7.8	Therapie der Krankheiten	103
7.8.1	Therapie des Ovarialzystensyndroms des Rindes	103
7.8.2	Therapie der Hypocalcämie post partum beim Rind	113
7.8.3	Therapie der Nachgeburtshaltung beim Rind	121
7.9	Empfehlung für zukünftige Forschungsansätze	132
8	Zusammenfassung	135
9	Summary	137
10	Anhang	139
10.1	Tabellen zur Studienqualität der Veröffentlichungen der Studientypen „andere kontrollierte Studie“, randomisierte, kontrollierte Studie und verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie	139
10.2	Literaturverzeichnis	203
10.3	Abbildungsverzeichnis.....	276
10.4	Tabellenverzeichnis.....	278

1 Einleitung und Fragestellung

Der philosophische Ursprung der evidenzbasierten Medizin reicht bis in die Mitte des 19ten Jahrhunderts zurück und ist mittlerweile ein aktuelles Thema in allen Bereichen der Medizin und der Gesundheitspolitik. Die Erkenntnisse über die Wirksamkeiten bestimmter Therapien oder Medikamente in der Humanmedizin und der Veterinärmedizin wurden früher ausschließlich durch Beobachtung von Erfolgen bzw. Misserfolgen nach der jeweiligen Behandlung gewonnen (Arlt und Heuwieser, 2005). Diese empirischen, aus subjektiven Erfahrungen und Beobachtungen erhaltenen Daten unterlagen zunächst keiner methodischen Überprüfung. Mit der rasanten Entwicklung der naturwissenschaftlichen Zweige innerhalb der Medizin wurden Verfahren und statistische Methoden entwickelt, um verschiedene therapeutische Interventionen zu bewerten und sie damit vergleichbar zu machen.

Im Jahre 1948 wurde erstmals eine so genannte randomisierte, kontrollierte Studie vom Medical Research Council veröffentlicht (Deutsches Cochrane Zentrum, 2001).

Die randomisierte, kontrollierte Studie gilt heute als „Goldstandard“ für die Bewertung therapeutischer Interventionen (Deutsches Cochrane Zentrum, 2001). Sie vergleicht die Ergebnisse einer Gruppe nach einer Testbehandlung mit den Ergebnissen einer Gruppe nach einer Kontrollbehandlung (Kitching et al., 1998). Die Vergleichbarkeit beider Gruppen wird hierbei durch die sogenannte Randomisierung gewährleistet. In der Veterinärmedizin wurde nach Boothe und Slater (1995) erstmalig 1966 die Durchführung klinischer Studien vorgenommen.

Viele veterinärmedizinische, klinische Studien blieben hinter der Entwicklung humanmedizinischer Studien jedoch aufgrund von organisatorischen und finanziellen Gründen zurück. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, mit den Methoden der evidenzbasierten Medizin eine systematische Bewertung der in der Literatur verfügbaren Aussagen zur Therapie der Erkrankungen Ovarialzysten, Nachgeburtsverhaltung sowie Hypocalcämie post partum des Rindes zu erstellen.

2 Literaturübersicht

2.1 Definition der evidenzbasierten Medizin

Sackett et al. (2002) definieren den Begriff der evidenzbasierten Medizin als den gewissenhaften, ausdrücklichen und vernünftigen Gebrauch der gegenwärtigen besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten. Die Praxis der evidenzbasierten Medizin bedeutet die Integration individueller klinischer Expertise und Patientenpräferenz mit der bestmöglichen externen Evidenz aus systematischer Forschung. Greenhalgh und Donald (Greenhalgh, 2003) definieren evidenzbasierte Medizin alternativ wie folgt. Durch die systematische Formulierung relevanter und beantwortbarer Fragen und die Anwendung mathematischer Prinzipien zur Bestimmung von Wahrscheinlichkeiten und Risiken stellt die evidenzbasierte Medizin eine Bereicherung der herkömmlichen ärztlichen Fertigkeiten in den Bereichen Diagnostik, Therapie, Prävention und anderen dar (Donald et al., 2000).

Die evidenzbasierte Medizin ist als Bündel von Konzepten, Methoden und Techniken zu verstehen, die Ärzten oder Tierärzten den Zugang zur sogenannten externen klinischen Evidenz verschaffen soll und als Ziel die Lösung klinischer Fälle und Probleme hat. Der Begriff „Evidenz“ wird dabei nicht im Sinne von „augenscheinlich“ oder „offensichtlich“ sondern der Erklärung des Oxford Dictionary of Current English entsprechend als „available facts, circumstances, etc. indicating whether or not a thing is true or valid“ gebraucht (Raspe und Homberger, 1999).

Zur Beantwortung einer klinischen Fragestellung werden bei Anwendung der Prinzipien der evidenzbasierten Medizin alle verfügbaren Veröffentlichungen, die sich mit dem entsprechenden Thema beschäftigen, zusammengetragen und genutzt. Die so gefundene externe wissenschaftliche Evidenz ergibt sich aus dem jeweiligen aktuellen Wissensstand der klinisch relevanten Forschung und trifft Aussagen über die Genauigkeit diagnostischer Verfahren und prognostischer Faktoren, sowie über die Wirksamkeit und Sicherheit therapeutischer und präventiver Maßnahmen.

Es ist bei der Findung der Evidenz daher von großer Bedeutung, dass die verwendeten Publikationen von guter Qualität sind. Moher et al. (1995) definierten die Qualität einer Studie oder eines Studiendesigns mit der „Wahrscheinlichkeit unbefangene Ergebnisse hervorzurufen“.

Grundsätzlich werden primäre und sekundäre Studientypen unterschieden. Zu den primären Studien zählen Experimente, Umfragen sowie klinische Studien, zu den sekundären Studien gehören Leitlinien, Entscheidungsanalysen, ökonomische Analysen sowie Übersichtsartikel. Letztere lassen sich in nicht-systematische Reviews, systematische Reviews sowie Metaanalysen unterteilen (Greenhalgh, 2003) (Abbildung 1).

Nicht-systematische Reviews, auch narrative Reviews genannt, fassen Primärstudien lediglich zusammen, während systematische Reviews eine Übersicht über Primärstudien nach einer standardisierten und objektiven Analyse-Methodik schaffen.

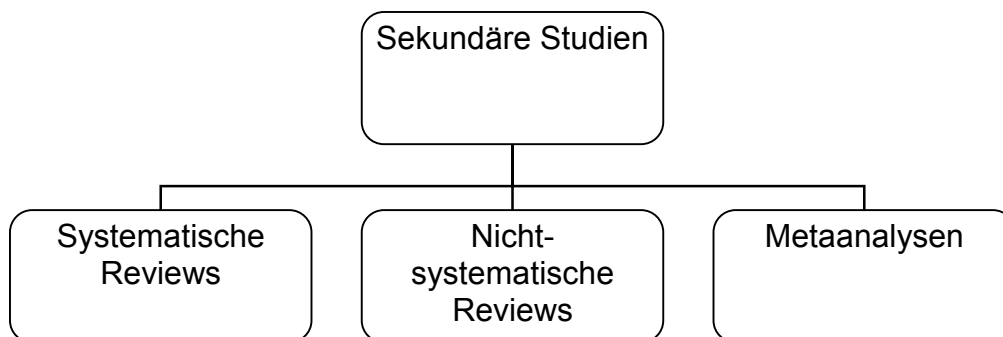


Abbildung 1: Organigramm der Sekundären Studien nach Greenhalgh (2003)

Cockcroft und Holmes (2003) unterteilen primäre Studien in deskriptive und explanatorische Studien, wobei der letztgenannte Typ stets zwei Gruppen vergleicht (Abbildung 2). Explanatorische Studien können in experimentelle oder Beobachtungsstudien eingeteilt werden. Zu den experimentellen Studien werden randomisierte, kontrollierte Studien gezählt. Sie gelten in der medizinischen Forschung als Goldstandard (Greenhalgh, 2003). Randomisierte, kontrollierte Studien teilen per Zufallsprinzip Teilnehmer entweder der Interventions- oder der Kontrollgruppe zu. Beide Gruppen werden über einen bestimmten Zeitraum beobachtet und im Hinblick auf vor Studienbeginn festgelegte Endpunkte hin analysiert. Häufig wird in klinischen Studien eine Randomisierung der Studienteilnehmer aus den unterschiedlichsten Gründen nicht vorgenommen. In diesem Fall wird von „anderen kontrollierten, klinischen Studien“ gesprochen (Greenhalgh, 2003).

Beobachtungsstudien vergleichen verschiedene Gruppen miteinander. Allerdings werden die Studienteilnehmer nicht vom Untersucher selbst in verschiedene Gruppen eingeteilt. Zu ihnen werden die Kohorten-, die Querschnitts- sowie Fall-Kontroll-Studien gezählt. Unter einer Kohortenstudie versteht man einen Studientypen, der Tiere, die einem vermeintlichen Faktor, zum Beispiel einem Impfstoff, einem Medikament oder einem Umweltgift, ausgesetzt sind, über eine bestimmte Zeit beobachtet. Generell werden zwei Formen von Kohortenstudien unterschieden: Intra- und Inter-Kohortenvergleiche. Im Intra-Kohortenvergleich wird die zeitliche Entwicklung bestimmter Merkmale einer Kohorte untersucht. Inter-Kohortenvergleiche vergleichen dagegen Mitglieder verschiedener Kohorten miteinander. Alternativ können auch zwei verschiedene Therapieformen miteinander verglichen werden. Kohortenstudien sind weniger kostenaufwändig als randomisierte, kontrollierte Studien. Kohorten werden beispielsweise aus bestehenden Tierbeständen zusammengestellt und müssen nicht künstlich gebildet werden. Kohortenstudien sind dafür jedoch weitaus anfälliger für unterschiedliche Formen des Bias (Cockcroft und Holmes, 2003). Als Bias wird in der Statistik die mittlere Abweichung einer Schätzung von dem zu schätzenden Wert bezeichnet, also der Erwartungswert des Schätzfehlers. Ursachen für Bias können systematische sowie zufällige Fehler sein.

Querschnittsstudien untersuchen die Beziehung zwischen der Exposition eines Faktors und dem Bestehen einer Krankheit. Dabei werden zwei Gruppen verglichen und Prävalenzen errechnet. Bei Fall-Kontroll-Studien handelt es sich um eine Studie, die zwei Gruppen vergleicht. Eine Gruppe wird von erkrankten Tieren gebildet (Fall), die andere aus Gesunden (Kontrolle). Es wird retrospektiv ermittelt, ob eine Exposition gegenüber potentiellen Risikofaktoren vorlag. Findet sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen, kann davon ausgegangen werden, dass eine Korrelation zwischen Risikofaktor und Erkrankung vorliegt. Allerdings darf nicht zwangsläufig auf eine Ursache-Wirkungs-Beziehung geschlossen werden (Cockcroft und Holmes, 2003). Einzelne Fallbeschreibungen sind Publikationen über einzelne Patienten, während Fallserien eine Sammlung mehrerer Fälle darstellen und quantitative Daten zur Verfügung stellen. Fallbeschreibungen und Fallserien sind in der tiermedizinischen Literatur sehr häufig zu finden (Cockcroft und Holmes, 2003). Fallbeschreibungen und Fallserien weisen keine statistische Validität auf, weil auf eine Kontrollgruppe verzichtet wird. Trotz ihrer geringen Evidenzstärke sind

Fallbeschreibungen und Fallserien wichtige Informationsquellen, insbesondere wenn keine andere Evidenz existiert. Expertenmeinungen beruhen weitgehend auf subjektiven Erfahrungen und sind ebenso wie Editorials und Consensus-Reports kritisch zu hinterfragen (Greenhalgh, 2003).

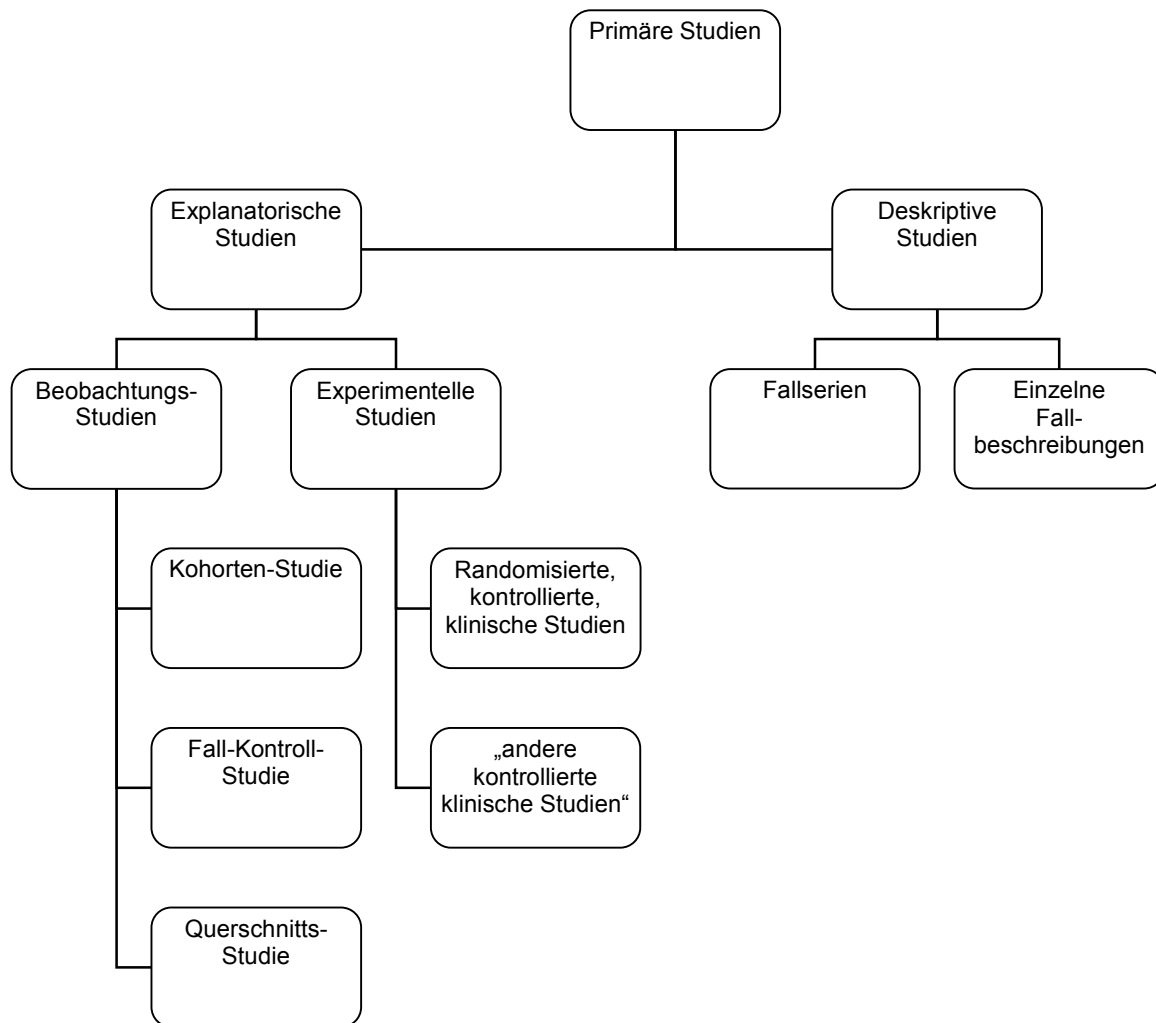


Abbildung 2: Organigramm der Primären Studien-Typen nach Cockcroft und Holmes (2003)

Der Begriff Studienqualität bezieht sich auf das Design, sowie die Durchführung, die Analyse der Studienergebnisse, die Qualität der Berichterstattung und die klinischen Relevanz (Jüni et al., 2001).

Je nach Einschätzung ihrer internen Validität können Studien zu medizinischen Themen nach Bassler und Antes (2000) in vier Evidenzstufen eingeteilt und entsprechend hierarchisch geordnet werden (Tabelle 1). Dabei werden Studien mit

dem Evidenzgrad 1 eine größere Aussagekraft zugesprochen als Studien mit einem Evidenzgrad 2, welche in der auch als Evidenz-Pyramide bezeichneten Rangordnung weiter unten stehen.

Tabelle 1: Hierarchie der wissenschaftlichen Evidenz nach Bassler und Antes (2000)

Stufe	Evidenztyp
Ia und Ib	<ul style="list-style-type: none"> • Metaanalyse randomisierter, kontrollierter Studien (Ia) • Evidenz aufgrund mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie (Ib)
IIa und IIb	<ul style="list-style-type: none"> • Evidenz aufgrund gut angelegter, kontrollierter Studien ohne Randomisierung (IIa) • Evidenz aufgrund gut angelegter, quasi-experimenteller Studien (IIb)
III	<ul style="list-style-type: none"> • Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht experimenteller, deskriptiver Studien (u.a. Vergleichsstudien)
IV	<ul style="list-style-type: none"> • Berichte und Meinungen von Experten • Ergebnisse von Konsensuskonferenzen • Klinische Erfahrungen anerkannter Autoritäten

Die interne Validität, nach der eine Rangfolge zwischen Studien getroffen wird, trifft eine Aussage über den Grad der Freiheit von systematischen Fehlern, die verzerrend auf das Studienergebnis wirken können. Eine darüber hinausgehende Differenzierung ist jedoch nicht möglich.

Auch Khan et al. (2001) und Yusuf et al. (1998) wählen diese Form der Hierarchie. Guyatt et al. (1995) stellen bei der Gewichtung unterschiedlicher Arten von Primärstudien eine ähnliche Rangordnung auf (Tabelle 2).

Tabelle 2: Evidenzhierarchie nach Guyatt et al. (1995)

Klassische Evidenzhierarchie	Art der Primärstudie
Evidenzstufe 1	Systematische Reviews und Metaanalysen
Evidenzstufe 2	Randomisierte, kontrollierte Studien mit definitiven Ergebnissen
Evidenzstufe 3	Randomisierte, kontrollierte Studien mit nicht-definitiven Ergebnissen
Evidenzstufe 4	Kohortenstudien
Evidenzstufe 5	Fall-Kontroll-Studien
Evidenzstufe 6	Querschnittstudien
Evidenzstufe 7	Fallberichte

Holmes und Cockcroft (2004), die sich ebenfalls auf die Evidenz-Pyramide von Bassler und Antes (2000) beziehen, weisen zusätzlich auf den Unterschied zwischen Evidenzen innerhalb der Veterinärmedizin und der Humanmedizin hin. In der Tiermedizin können klinische Entscheidungen nicht ohne weiteres anhand einer hierarchischen Einteilung von Studien getroffen werden. Der sich an den Prinzipien der evidenzbasierten Medizin orientierende Arzt oder Tierarzt wird anhand der beschriebenen Evidenzstufen wissenschaftliche Publikationen bewerten können. Diese wird er zusammen mit seiner klinischen Expertise dazu nutzen, dem Patienten die bestmögliche medizinische Behandlung zukommen zu lassen.

2.2 Evidenzbasierte Medizin im Humanbereich

Bereits Anfang der 70er Jahre des letzten Jahrhunderts beschrieb der britische Epidemiologe Cochrane die unüberschaubare Menge an Informationen in der Medizin und die Schwierigkeit, medizinische Entscheidungen auf der Basis aktueller und valider Informationen zu fällen (Cochrane, 1972). 1992 wurde das „Cochrane Center“ gegründet, das systematische Übersichtsarbeiten randomisierter Studien, so genannter Cochrane Reviews, zu therapeutischen Fragestellungen erstellt und veröffentlicht (Galanti und Antes, 2000).

Die 1993 gegründete Cochrane Collaboration, die ein internationales Netzwerk von Wissenschaftlern darstellt, welche die „Kluft zwischen dem hohen methodischen Anspruch und dem Informationsbedürfnis im Gesundheitssystem“ reduzieren möchte (Antes, 1998) und das National Health Service Center for Reviews and Dissemination widmen sich ebenfalls dieser Aufgabe und erstellen systematische Übersichtsarbeiten über die Wirksamkeit von Maßnahmen der medizinischen Versorgung, welche im Internet einsehbar sind. Sie schaffen somit die bestmögliche externe wissenschaftliche Evidenz, die die evidenzbasierte Medizin fordert. Mittlerweile gibt es darüber hinaus zahlreiche Workshops zur Praxis und Lehre der evidenzbasierten Medizin. In England bildeten sich in zahlreichen Fachbereichen Zentren für evidenzbasierte medizinische Praxis (Sackett et al., 2002).

Auch in Deutschland hat die evidenzbasierte Medizin Einzug gehalten. Es wird erwartet, dass sie in der humanmedizinischen Praxis zunehmend an Bedeutung gewinnen wird (Linde und Melchart, 1996).

2.3 Evidenzbasierte Medizin im Veterinärbereich

Die der evidenzbasierten Medizin entsprechende Entwicklung in der Veterinärmedizin wird mittlerweile bewusster wahrgenommen und findet immer häufiger Anwendung im alltäglichen Praxisgeschehen. Dennoch muss festgehalten werden, dass das Praktizieren der evidenzbasierten Veterinärmedizin durch einige Besonderheiten in diesem Fachgebiet erschwert wird. Die Unterschiede zwischen Veterinärmedizin und Humanmedizin liegen nach Holmes und Cockcroft (2004) sowohl in der verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz, als auch in den vorhandenen Quellen und Hilfsmitteln. So ist die Zahl der gut geführten und publizierten klinischen Studien, der systematischen Reviews und der Metaanalysen in der Veterinärmedizin deutlich geringer als in der Humanmedizin. Besonders im Bereich der Kleintiermedizin verhindern kleine Populationsgrößen häufig eine repräsentative Stichprobennahme. Darüber hinaus erschweren hohe Kosten generell die Durchführung klinischer Studien.

Der „Comparative Clinical Science Panel“ des Medical Research Councils hat diese Problematik erkannt und es sich zum Ziel gemacht, tiermedizinische Forschung, vor

allein klinische Forschung, zu verbessern und zu unterstützen (Holmes and Cockcroft, 2004).

Des Weiteren unterscheiden sich nach Holmes und Cockcroft (2004) die Druck- und die Bedingungen der veterinärmedizinischen Praxis in vielerlei Hinsicht von denen der Humanmedizin. Gemeint ist hierbei beispielsweise die Tatsache, dass der ökonomische Wert eines Tieres möglicherweise therapeutischen Ansätzen entgegensteht.

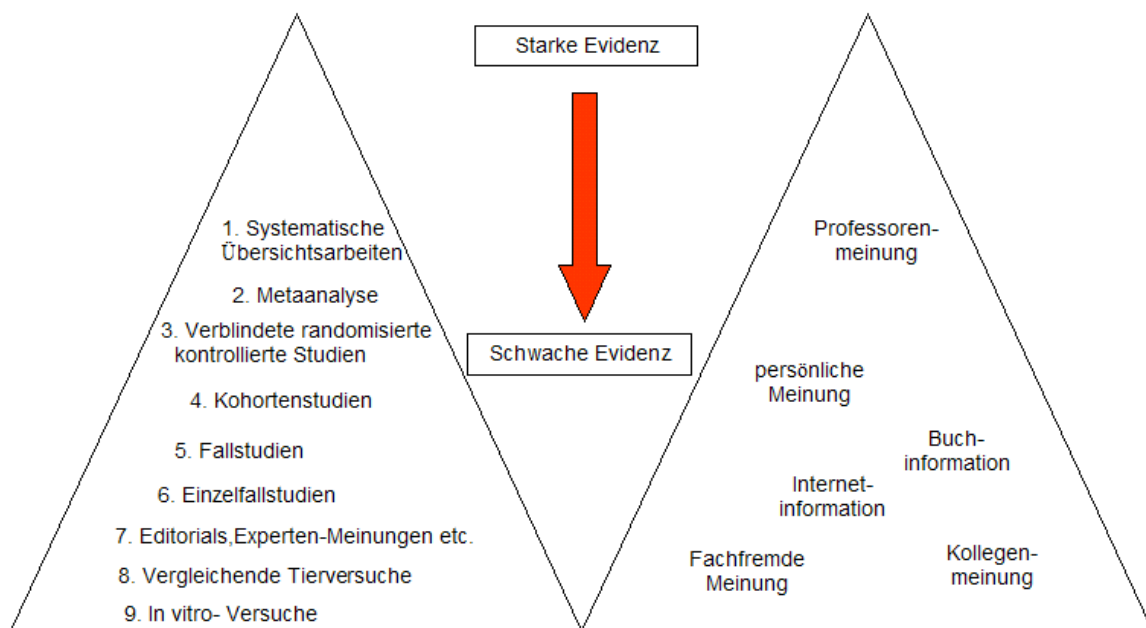


Abbildung 3: Evidenzpyramide nach Holmes und Cockcroft (2004). Links: Evidenzpyramide in der Humanmedizin; Beweisstärke der wissenschaftlichen Literatur nimmt von oben nach unten (von 1 bis 9) ab. Rechts: Evidenzpyramide in der Veterinärmedizin; keine hierarchische Gliederung der wissenschaftlichen Daten möglich. Die persönliche Meinung von Wissenschaftlern oder Professoren wird ebenso zur Problemlösung zu Rate gezogen wie persönliche Erfahrungen oder wissenschaftliche Texte jeder Art. Eine Orientierung an der höchsten Evidenzstärke ist nicht möglich.

Die in der Humanmedizin entwickelte hierarchische Einteilung von Studien existiert laut Holmes und Cockcroft (2004) in der Veterinärmedizin so nicht. Die Praxis zeigt, dass die Entscheidungsfindung in der Tiermedizin nicht vorrangig anhand von Arbeiten und Studien mit einem hohen Evidenzgrad erfolgt (Abbildung 3). Die

persönliche Meinung von Wissenschaftlern oder Professoren wird in der Tiermedizin ebenso häufig und gern zur Entscheidung über bestmögliche Therapieansätze und Behandlungsmethoden zu Rate gezogen wie persönliche Erfahrungen des Tierarztes oder wissenschaftliche Texte jeder Art. Eine Orientierung an der höchsten Evidenzstärke ist demnach so nicht möglich.

Um evidenzbasierte Medizin praktizieren zu können, benötigt der Arzt oder Tierarzt besondere Fähigkeiten. Dazu zählen unter anderem die Fähigkeiten, mangelnde Informationen in konkrete Fragestellungen umformen zu können und entsprechende Evidenz in der wissenschaftlichen Literatur zu finden. Es gilt, klinische Studien und statistische Analysen kritisch zu bewerten, um letztendlich Entscheidungen für die Praxis zu treffen. Diese Fähigkeiten werden jedoch im Studium der Veterinärmedizin nicht explizit vermittelt.

2.4 Vorteile der evidenzbasierten Medizin

Durch die von der evidenzbasierten Medizin geforderte Verknüpfung der individuellen klinischen Expertise des jeweiligen Arztes mit der besten verfügbaren externen Evidenz soll verhindert werden, dass Patienten Nachteile durch ärztliche Praxis erfahren, die sich nicht an der aktuellsten Forschung orientiert. Die klinische Evidenz führt zur Neubewertung bisher akzeptierter diagnostischer Tests und therapeutischer Verfahren (Sackett, 2002) und garantiert so die Aktualität des Wissensstandes des Praktikers.

Evidenzbasierte Medizin ist zwar nicht auf randomisierte, kontrollierte Studien und Metaanalysen begrenzt, doch gerade diese Form der klinischen Studie sowie systematische Übersichtsarbeiten dieser Studien liefern mit hoher Wahrscheinlichkeit korrekte und sichere Aussagen über den Wert therapeutischer Interventionen.

Auf die Frage, warum evidenzbasierte Tiermedizin praktiziert werden sollte, gehen Holmes und Cockcroft (2004) ein. Wie auch in der Humanmedizin ist es im Veterinärbereich unrealistisch zu glauben, praktizierende Tierärzte könnten über sämtliches Wissen verfügen, das sie für ihre Arbeit in der alltäglichen Praxis brauchen. Nur häufig genutztes Wissen bleibt dem Gedächtnis präsent. Der immense jährliche Wissenszuwachs innerhalb des medizinischen Fachgebietes

macht es darüber hinaus unmöglich, stets auf dem wissenschaftlich neuesten Stand zu bleiben.

Das Internet ermöglicht heute den Zugang zu einer Vielzahl von Publikationen und stellt somit eine wenig zeit- und kostenaufwändige Fortbildungsmöglichkeit für praktizierende wie auch wissenschaftlich tätige Tierärzte im Sinne der evidenzbasierten Veterinärmedizin dar. Darüber hinaus deckt die Nutzung der externen Evidenz zur Beantwortung klinischer Fragestellungen Informationslücken auf und unterstützt somit die Forschung in ihrer zukünftigen Zielsetzung, sprich in der Wahl der Forschungsprojekte. Weiterhin führen Holmes und Cockcroft (2004) das Argument an, dass auch die Patienten bzw. Patientenbesitzer via Internet Zugang zur Evidenz haben und sich fortbilden können. Gerade in klinischen Fällen, in denen eine therapeutische Methode, beispielsweise durch einen Therapiemisserfolg bedingt, angezweifelt wird, ist es notwendig, die therapeutische Intervention durch wissenschaftlich fundierte Literatur zu begründen. Letztendlich hilft die effektive Kommunikation mit einem informierten Kunden, richtige Entscheidungen zu treffen und unrealistische Erwartungen zu vermeiden.

Obwohl das Praktizieren der evidenzbasierten Medizin in der Veterinärmedizin schwierig ist, überwiegen dennoch die Vorteile, die sie der tiermedizinischen Praxis bringt.

2.5 Nachteile der evidenzbasierten Medizin

An der evidenzbasierten Medizin wird häufig kritisiert, dass die externe Evidenz nicht auf den individuellen Patienten anwendbar sei oder gar unpassend sein könne. Nach Slavin (1995) habe der Nutzer dieser externen Evidenz keine Möglichkeit mehr, sich seine eigene Meinung über die bestehende Fragestellung zu bilden, da allein die externe Evidenz Antworten liefere. Sackett et al. (2002) weisen jedoch darauf hin, „dass evidenzbasierte Medizin keine Kochbuchmedizin ist“.

Externe klinische Evidenz kann und soll individuelle klinische Erfahrung nur ergänzen, nicht aber ersetzen. Gerade die individuelle Expertise entscheide, ob die externe Evidenz überhaupt auf den einzelnen Patienten anwendbar sei und wie sie in die jeweilige Entscheidung integriert werden könne.

Da Kostenübernahmeentscheidungen der Bundesausschüsse der Ärzte und Krankenkassen anhand von Evidenzstufen, die medizinische Maßnahmen bewerten, getroffen werden (Perleth und Raspe, 2000), könnte die evidenzbasierte Medizin missbraucht werden, um Kosten der Krankenversorgung zu manipulieren. Therapiemaßnahmen könnten ausschließlich anhand festgelegter Evidenzgrade getroffen werden, welche lediglich die interne Validität einer Studie bewerten, aber nicht die Adäquanz, also die klinische Angemessenheit in einer konkreten klinischen Situation. Sackett (2002) weist die Befürchtung dieses Missbrauchs zurück, weil evidenzbasierte Medizin versuche, die Lebensqualität und Lebensdauer der Patienten zu maximieren, was einer Kostenreduzierung entgegenstünde.

Die Grenzen der evidenzbasierten Medizin liegen vor allem dort, wo medizinisches Wissen an seine Grenzen stößt (Perleth, 2002). Existierende Erkenntnisse werden durch die evidenzbasierte Medizin besser genutzt, aber es werden keine neuen Erkenntnisse gewonnen. Weiter stellt die hohe Qualität der verwendeten klinischen Studien eine wichtige Voraussetzung zur Anwendbarkeit der externen Evidenz dar.

Trotz der Richtigstellung des häufig missverstandenen Konzeptes der evidenzbasierten Medizin kritisieren Autoren wie von Wichert (2005) die lawinenartige, ideologisierte Verbreitung des Anglizismus „evidence“. Auch in Deutschland habe sich den Aussagen des Autors zufolge die evidenzbasierte Medizin als generell anerkannter Goldstandard und Qualitätsmarker durchgesetzt, ohne dass eine kritische Hinterfragung oder inhaltliche Kontrolle mehr erfolge. Das ursprünglich propagierte „3-Säulen-Modell“ der evidenzbasierten Medizin würde verdrängt von einer Hörigkeit gegenüber statistischen Methoden. Evidenzgrade suggerierten die Richtigkeit von Studienaussagen, während dessen biologische oder patho-physiologische Überlegungen sowie die Berücksichtigung der biologischen Variabilität der Menschen bzw. der Tiere vernachlässigt würden.

Von Wichert (2005) sieht keinen prinzipiellen Unterschied zwischen „Medizin“ und „evidenzbasierter Medizin“. Die Begründung einer Maßnahme in der wissenschaftlich fundierten Medizin sei selbstverständlich und erlaube stets ein nachprüfbares Niveau der Qualität der diagnostischen oder therapeutischen Vorgehensweise.

Zu unkritisch sei die evidenzbasierte Medizin, die ihren Hauptfokus auf teilweise veraltete Untersuchungsergebnisse und deren statistische Auswertungen richte. Eine ständige und zeitnahe Nacharbeitung diagnostischer und therapeutischer Relationen sei unmöglich. Generell fordert von Wichert (2005) eine Entideologisierung des

Evidenzbegriffes. Denn werde der Begriff evidenzbasierte Medizin richtig verstanden, beschreibe er lediglich die selbstverständliche Berücksichtigung wissenschaftlicher Grundsätze in Diagnostik und Therapie.

2.6 Beurteilungskriterien der evidenzbasierten Medizin

Die Beurteilungskriterien der evidenzbasierten Medizin unterscheiden sich nach dem zu bewertenden Studientyp. Guyatt et al. (1993, 1994) entwerfen Fragenkataloge, die dem Leser bei der Bewertung von medizinischen Studien helfen sollen. Bei der Beurteilung von Studien über diagnostische Tests lauten die Schlüsselfragen wie folgt:

- Sind die Ergebnisse der Studie überhaupt glaubwürdig?

Die so genannten „Eigenschaften“ eines Tests sagen aus, wie genau der Test den wahren Zustand eines Patienten erkennt. Dazu werden die Begriffe Sensitivität, Spezifität und das Wahrscheinlichkeitsverhältnis (engl. „Likelihood Ratio“) definiert. Das Wahrscheinlichkeitsverhältnis ist im klinischen Alltag leichter und unmittelbarer zu verwenden als Sensitivität und Spezifität (Kunz und Fritsche, 2002).

- Wurde der Test an den gleichen Krankheitsbildern überprüft, die später voneinander abgegrenzt werden sollen?

In den meisten Fällen besteht durch einen Test keine Schwierigkeit, eindeutig Kranke von eindeutig Gesunden zu unterscheiden. Die Abgrenzung einer Krankheit in einem breiten Spektrum von klinischen Manifestationen, Schweregraden und Differentialdiagnosen stellt hingegen eher eine Hürde dar. Es ist daher notwendig, dass ein Test am gleichen Spektrum von Krankheitsbildern evaluiert wird, die er voneinander abgrenzen soll.

- Wurden die Testergebnisse unabhängig und blind mit einem Goldstandard verglichen?

Um sicher zu gehen, dass ein Test eine Krankheit identifiziert, muss jedes Testergebnis mit einem Goldstandard verglichen werden. Ist die Beurteilung von Test und Goldstandard von subjektiven Einschätzungen abhängig, so muss eine

Interpretation der Testergebnisse „blind“ erfolgen. Zusätzlich sollten zwei unterschiedliche Personen diese Bewertungen vornehmen, und die Häufigkeit ihrer gleich lautenden Befunde sollte dokumentiert und in die Bewertung einbezogen werden. Diese Form der Auswertung wird „Interobserver“-Variabilität genannt.

- War die Durchführung des Goldstandards von dem Testergebnis abhängig? Ein sogenanntes Verifikationsbias kann sich einschleichen, wenn nicht alle Probanden durch den Test und den Goldstandard untersucht werden, sondern die Durchführung des Goldstandards vom Testergebnis abhängt. Dies könnte der Fall sein, wenn zum Beispiel der Goldstandard mit Risiken für den Patienten verbunden ist und deshalb aus ethischen Gründen auf ihn verzichtet wird.
- Wie lauten die Ergebnisse des Tests?
- Wurde das Wahrscheinlichkeitsverhältnis (Likelihood Ratio) für den Test angegeben, oder lässt es sich berechnen?
- Sind Sensitivität und Spezifität angegeben?

In der Epidemiologie wird der Begriff „Vortest-Wahrscheinlichkeit“ gebraucht. Er beschreibt einen klinischen Verdacht, der während der klinischen Untersuchung des Patienten und schon vor einer Durchführung eines Tests zur Diagnosesicherung geäußert wird und ergibt sich somit aus Anamnese und klinischem Befund. Die Vortest-Wahrscheinlichkeit ist meist abhängig von den Erfahrungen und der Intuition des jeweiligen Arztes. Für viele Anamnesen gibt es festgelegte, konkrete Zahlen zu Vortest-Wahrscheinlichkeiten, die in der Praxis genutzt werden können (Kunz und Fritsche, 2002). Durch Verbindung des klinischen Verdachtes mit einem Testergebnis entsteht die so genannte „Nachttest-Wahrscheinlichkeit“. Dabei kann durch das Testergebnis der klinische Verdacht entweder bestärkt oder abgeschwächt werden (Kunz und Fritsche, 2002).

Das Wahrscheinlichkeitsverhältnis, die Likelihood Ratio, errechnet sich durch Bildung des Quotienten zwischen der Wahrscheinlichkeit eines positiven Tests bei Vorhandensein der Krankheit mit der Wahrscheinlichkeit eines positiven Tests trotz Fehlen der Krankheit. Der errechnete Wert entspricht dem „positiven

Wahrscheinlichkeitsverhältnis“ (Positive Likelihood). Darüber hinaus ist es möglich, das „negative Wahrscheinlichkeitsverhältnis“ (Negative Likelihood) anzugeben. Es errechnet sich entsprechend (Kunz und Fritsche, 2002).

Die Likelihood Ratio gibt an, wie stark ein bestimmtes Testergebnis die Vortest-Wahrscheinlichkeit für eine Erkrankung erhöht oder erniedrigt.

Bei einem Wahrscheinlichkeitsverhältnis von 1 entspricht die Vortest-Wahrscheinlichkeit der Nachtest-Wahrscheinlichkeit. Bei Werten größer als 1 erhöht sich die Wahrscheinlichkeit der Krankheit.

Mit der Hilfe eines Normogramms kann bei bekannter Vortest-Wahrscheinlichkeit und bekanntem Wahrscheinlichkeitsverhältnis die Nachtest-Wahrscheinlichkeit ohne komplizierte Rechenschritte ermittelt werden.

Alternativ können die Ergebnisse eines diagnostischen Tests auch anhand dessen Sensitivität bzw. Spezifität bewertet werden.

Die Sensitivität stellt den Anteil der test-positiven Patienten unter allen kranken Patienten dar, während die Spezifität den Anteil der test-negativen Patienten unter allen nicht kranken Patienten darstellt.

Sensitivität und Spezifität sind dabei oft gegenläufige Eigenschaften. Meist sind hochsensitive Test wenig spezifisch. Ein sensitiver Test wird gewählt, wenn es von großer Bedeutung ist, eine Krankheit nicht zu übersehen. Falsch positive Befunde werden dabei in Kauf genommen. Hochspezifische Tests werden beispielsweise verwendet, wenn falsch positive Ergebnisse dem Patienten schaden würden, wie zum Beispiel bei der Diagnose der Infektion mit dem Humanen Immuninsuffizienz Virus (Kunz und Fritsche, 2002).

Zur Beurteilung der Evidenz der Wirksamkeit therapeutischer und präventiver Verfahren geben Lühman und Raspe (2002) Anleitungen und orientieren sich dabei ebenfalls an zwei Arbeiten, die von der Evidencebased Medicine Working Group der McMaster Universität in Kanada publiziert wurden (Guyatt et al., 1993, 1994).

Bevor mit der Literaturrecherche nach relevanten Studien begonnen werden kann, ist es sinnvoll, die Eckdaten des klinischen Problems festzuhalten. Es sollten die Patientengruppe, die Krankheit, die Intervention sowie eine Alternative und zuletzt interessierende Zielgrößen die Krankheit betreffend genannt werden. Dies vereinfacht die Suche entsprechender Studien.

Sind diese identifiziert, muss zu allererst die methodische Studienqualität geprüft werden. Diese Validitätsprüfung entlarvt durch gezielte Prüfung des Studiendesigns erfahrungsgemäß häufig auftretende Fehler, die das Ergebnis der Studie verfälschen.

Guyatt et al. (1993, 1994) unterscheiden hierbei primäre und sekundäre Validitätskriterien:

Als primäre Validitätskriterien gelten besonders wichtige Kriterien, die Aufschluss über die Qualität einer Studie geben und die anhand der folgenden Fragen zu evaluieren sind:

- Erfolgte die Zuordnung der Studienteilnehmer zu Untersuchungsgruppe(n) und Kontrollgruppe(n) randomisiert?
- Wurde über alle Studienteilnehmer ordnungsgemäß Buch geführt und wurden alle bei der Auswertung berücksichtigt?
- War die Nachbeobachtung (Follow-up) vollständig?
- Wurden die Ergebnisse aller Studienteilnehmer in den Gruppen ausgewertet, in denen sie randomisiert worden waren?

Als sekundäre Validitätskriterien gelten die folgenden Kriterien:

- Waren die Studienteilnehmer, Behandler und das übrige Studienpersonal „verblindet“ gegenüber der Behandlung?
- Waren die Gruppen zu Studienbeginn vergleichbar?
- Abgesehen von der zu untersuchenden Intervention, wurden die Gruppen gleichartig behandelt?

Anhand von Einschluss- und Ausschlusskriterien wird für Studien eine Studienpopulation gewählt. Diese sollten im Methodenteil der Studie angegeben werden und nachvollziehbar sein (Guyatt et al. 1993, 1994).

Um sicherzugehen, dass die in einer Studie beobachtete Wirkung nicht auf Einflußgrößen wie Alter, Geschlecht, Schweregrad der Erkrankung oder gänzlich unbekannte Größen zurückzuführen ist, sondern nur durch den zu untersuchenden Therapieansatz ausgelöst wurde, ist eine Randomisierung der Patienten notwendig. Die Studienteilnehmer der Studie sollten hierbei nach dem Zufallsprinzip und unter

strikter Geheimhaltung auf die einzelnen Gruppen verteilt werden (Lühman und Raspe 2002).

Bei der Auswertung der Studie ist sicherzustellen, dass alle Studienteilnehmer und deren Daten Berücksichtigung finden. Gerade bei Langzeitstudien stellt das Ausscheiden von Studienteilnehmern häufig ein Problem dar. Ist die Ausscheidungsquote in der Untersuchungs- und der Kontrollgruppe etwa gleich, so reduziert sich lediglich die „Power“ der Studie. Unter Power versteht man die statistische Nachweisbarkeit eines Unterschieds zwischen den beiden untersuchten Gruppen. Systematische Verzerrungen der Ergebnisse hingegen entstehen, wenn das Ausscheiden aus der Studie in Zusammenhang mit der Behandlung oder den Zielgrößen steht.

Guyatt et al. (1993, 1994) schlagen vor, im Falle von relevanten „Drop-out“-Raten, das heißt dem Ausscheiden von Teilnehmern aus einer Studie, den schlimmsten Fall anzunehmen. Im Falle einer Studie mit positivem Ergebnis wird angenommen, dass alle ausgeschiedenen Teilnehmer aus der Therapiegruppe ein schlechtes Ergebnis hätten. Dem gegenüber wird angenommen, dass alle ausgeschiedenen Teilnehmer aus der Kontrollgruppe ein sehr günstiges Ergebnis vorwiesen. Sollten sich bei der Rekalkulation deutlich veränderte Werte ergeben, so müsste durch das unvollständige Follow-up, also der unvollständigen Aufarbeitung der Studie nach Ausscheiden von Probanden, von einer Verzerrung der Studienergebnisse ausgegangen werden.

Es sollte generell immer eine so genannte „Intention-to-treat“-Analyse gewählt werden, um bei der Aufarbeitung der Versuchsergebnisse die Randomisierungsprinzipien einzuhalten. Bei einer solchen Analyse erfolgt die Auswertung unabhängig davon, ob der Studienteilnehmer die Behandlung protokollgemäß erhalten hat oder nicht. Die ursprüngliche Absicht der Behandlung ist entscheidend. Verzerrende Effekte werden so vermieden. Der Nachteil, dass die Unterschiede zwischen Therapie- und Kontrollgruppe undeutlich werden, ist hierbei weniger von Bedeutung. Die „Verblindung“ der Studienteilnehmer, der behandelnden Ärzte sowie der Beurteiler soll verhindern, dass subjektive Interpretationen bei der Berichterstattung und der Datenanalyse eine Rolle spielen. Dabei ist die Verblindung zur Vorbeugung systematischer Fehler umso wichtiger, je mehr Interpretationsmöglichkeiten die Zielgröße der Studie zulässt. Ein Beispiel wäre hierfür das Symptom „Schmerz“, das

sehr unterschiedlich wahrgenommen werden kann und durch subjektive Erwartungshaltungen beeinflussbar ist (Lühman und Raspe, 2002).

Die Vergleichbarkeit der Gruppen ist besonders bei Studien mit geringer Teilnehmerzahl zu kontrollieren. Trotz adäquat durchgeführter Randomisierung kann es sein, dass sich bestimmte prognostische Faktoren in einer Studiengruppe häufen. Sind dadurch klinisch relevante Ergebnisverzerrungen zu erwarten, sollten statistische Techniken zur Ausgleichung dieser Unterschiede eingesetzt werden.

Weiter muss sichergestellt sein, dass die Patienten einer Studie gleich behandelt werden und der Therapieerfolg nur auf die zu beurteilende Behandlung zurückzuführen ist.

Um die klinische Relevanz der Studienergebnisse zu beurteilen, müssen Parameter wie die relative (RRR) und die absolute Risikoreduktion (ARR) und die Anzahl der zu behandelnden Patienten zur Erzielung eines Therapieerfolges bei einem Patienten (NNT) zu Rate gezogen werden (Lühmann und Raspe, 2002). Im Ergebnisteil der Studie sollten dazu die Anzahl der Studienteilnehmer pro Behandlungsgruppe und die Anzahl der Ereignisse pro Behandlungsgruppe angegeben werden.

Die relative Risikoreduktion beschreibt die erreichte Reduktion des Risikos in der Therapiegruppe, in Relation zum Risiko in der Kontrollgruppe. Diese ergibt sich wie folgt:

$$RRR = (K-T) / K$$

RRR = relative Risikoreduktion

K = Ereignisse in Kontrollgruppe in Prozent

T = Ereignisse in Therapiegruppe in Prozent

Durch die alleinige Angabe der relativen Risikoreduktion bleibt die klinische Relevanz der Therapie jedoch schlecht einschätzbar. Hilfreicher ist hierbei die zu Hilfenahme der absoluten Risikoreduktion, welche die absolute Reduktion des Risikos durch die therapeutische Intervention angibt. Die absolute Risikoreduktion ergibt sich wie folgt:

$$ARR = K - T$$

ARR = absolute Risikoreduktion

K = Ereignisse in Kontrollgruppe in Prozent

T = Ereignisse in Therapiegruppe in Prozent

Die absolute Risikoreduktion ist ein weitaus aussagekräftiger Parameter, weil in ihren Wert das Ausgangsrisiko für das Ereignis in der Studienpopulation eingeht (Lühmann und Raspe, 2002).

Der Parameter „number needed to treat“ errechnet sich aus dem Kehrwert der absoluten Risikoreduktion:

$$\text{NNT} = 1 / \text{ARR}$$

NNT = Number needed to treat

ARR = absolute Risikoreduktion

Er gibt die Anzahl der Patienten an, die in dem definierten Zeitraum der Studie mit der untersuchten Therapie behandelt werden müssen, um das Auftreten eines zusätzlichen Ereignisses zu verhindern. Der Therapieeffekt kann so anschaulich dargestellt werden (Lühmann und Raspe, 2002).

Zusätzlich kann die „number needed to treat to produce one episode of harm“ verwendet werden, um das Ausmaß möglicher Nebenwirkungen der Therapie zu quantifizieren:

$$\text{NNH} = 1 / (\text{Fälle T} - \text{Fälle K})$$

NNH = number needed to treat to produce one episode of harm

Fälle T = Fälle in der Therapiegruppe in Prozent

Fälle K = Fälle in der Kontrollgruppe in Prozent

Dieser Parameter gibt die Anzahl der Patienten an, bei deren Behandlung mit einem Fall von therapeutisch induzierten Nebenwirkungen gerechnet werden muss. Er wird berechnet als Kehrwert der Differenz zwischen den berichteten Nebenwirkungsraten der Behandlungs- und der Kontrollgruppe.

Die Präzision der Studienergebnisse ist abhängig von vielen Faktoren. Auch wenn sich die Durchführung der Studie an den oben beschriebenen Kriterien orientiert, so unterliegen die Ergebnisse der Studie, wie alle Messungen, dem Zufall. Die am meisten verbreitete Art, den Einfluß des Zufalls zu quantifizieren, ist die Angabe der p-Werte. Als signifikant werden Ergebnisse gewertet, deren p-Werte kleiner als 0,05

sind. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein gefundener Unterschied zwischen den Ergebnissen einer Studie zufällig ist, ist demnach kleiner als 5 % (Lühman und Raspe, 2002).

Die genannten Methoden dienen der Beurteilung von Methodik, klinischer Relevanz und der Präzision einer Studie. Darüber hinaus muss anschließend entschieden werden, ob eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den individuellen Patienten möglich ist. Generell sollten die Interpretation und die Anpassung von Ergebnissen klinischer Studien an die eigene Entscheidungssituation möglichst systematisch und objektiv erfolgen.

2.7 Metaanalyse

In der Humanmedizin stellen Metaanalysen die Grundlage der evidenzbasierten Medizin dar. Mit Hilfe internationaler Netzwerke von anerkannten Wissenschaftlern werden Übersichtsarbeiten randomisierter, kontrollierter Studien erstellt, welche so einen Überblick über die aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse einer Vielzahl von Fragestellungen liefern.

Die Begriffe „systematische Übersichtsarbeit“ und „Metaanalyse“ werden im englischen Sprachgebrauch oft synonym gebraucht (Bucher, 2002). Eine systematische Übersichtsarbeit identifiziert mit Hilfe einer spezifischen, systematischen Durchsuchung von Datenbanken Einzelstudien und fasst diese unter Angaben von bestimmten Ein- und Ausschlusskriterien zusammen.

Eine Metaanalyse geht hingegen noch einen Schritt weiter. Sie quantifiziert mittels statistischer Verfahren die Einzelergebnisse von Studien in einer gepoolten Analyse. Metaanalysen werden bevorzugt angefertigt, wenn die Ergebnisse mehrerer Studien mit niedrigen Probandenzahlen keine zuverlässigen Schlüsse zulassen, weil zum Beispiel einzelne Studien widersprüchlich sind oder statistisch nicht signifikante Ergebnisse liefern.

Metaanalysen können allerdings falsche Aussagen liefern, wenn Studien unterschiedlicher Qualität und nicht identischem Studiendesign in Beziehung zueinander gesetzt werden (Brosteanu und Löffler, 1998). Sharpe (1997) beschreibt in seiner Veröffentlichung drei so genannte „Validitäts-Bedrohungen“ der Metaanalyse. Die erste Schwachstelle wird unter dem Schlagwort „Äpfel und

Orangen“ aufgeführt. Verfasser von Metaanalysen verbinden nach Aussagen von Kritikern wie Eysenck (1978) oder Rachman et al. (1980) statistische Ergebnisse von Studien, die unterschiedliche Dinge, unterschiedliche Variablen oder unterschiedliche Fragestellungen untersuchen. Dies stellt eine potentielle Fehlerquelle dar.

Als zweite „Validitäts-Bedrohung“ nennt Sharpe (1997) den von Rosenthal beschriebenen „File drawer“. Gemeint ist das Problem, unveröffentlichte Studien bei der Auswertung einer Metaanalyse zu vernachlässigen, weil Kosten und zeitlicher Aufwand bei der Suche nach diesen Studien sehr groß sind. Es ist bekannt, dass statistisch nicht signifikante Studien häufiger unveröffentlicht bleiben als Studien, die ein signifikantes Ergebnis vorweisen. Ein so entstehendes Publications-Bias kann das Ergebnis einer Metaanalyse jedoch verfälschen. Beispielsweise bestätigte eine Metaanalyse der ISIS-4 Collaborative Group (1995) eine hochsignifikante Reduktion der Mortalität bei akutem Myokardinfarkt durch intravenöse Magnesiumgabe. Dieses Ergebnis konnte jedoch in einer nachfolgenden Studie mit über 50.000 Probanden nicht reproduziert werden. Die fehlerhaften Schlüsse der genannten Metaanalyse beruhten auf einem überproportional hohen Anteil von kleinen Studien mit positivem Ergebnis und dem gleichzeitigen Ausbleiben der Publikationen von negativen Behandlungsstudien über dieses Therapieverfahren.

Als dritte „Validitäts-Bedrohung“ der Metaanalyse bezeichnet Sharpe (1997) die von Eysenck (1978) bezeichnete Fehlerquelle „garbage in, garbage out“. Kritisiert wird hier der Einschluss aller verfügbaren Studien in die Auswertung einer Metaanalyse unabhängig von deren Qualität.

Weitere Schwachstellen der Metaanalyse liegen oft in der Methodik generell sowie in der Berichterstattung. Darüber hinaus kann kritisiert werden, dass Metaanalysen von rein retrospektiver Natur sind. Aus den genannten Gründen wurden Qualitätskriterien zur Publikation von Metaanalysen entwickelt, die sowohl dem Leser als auch dem Autor wertvolle Hinweise zur Fehlervermeidung liefern (Moher et al., 1999).

In der Veterinärmedizin sind Metaanalysen bisher kaum durchgeführt worden (Keene, 2000). Die Ursache hierfür liegt in der meist zu geringen Anzahl randomisierter, kontrollierter Studien, die sich mit der gleichen Fragestellung befassen.

Die Konzeption solcher qualitativ hochwertiger Studien in der Veterinärmedizin stößt meist auf viele Schwierigkeiten. Zum einen behindern hohe Kosten diese streng nach Protokoll durchgeführten Studien, zum anderen die geringen Probandenzahlen.

Ein weiterer Grund für den Mangel an Metaanalysen in der Veterinärmedizin sei, dass eine systematische Aufarbeitung vorhandener hochwertiger wissenschaftlicher Ergebnisse kaum stattfindet (Keene, 2000).

Arlt und Heuwieser (2005) zufolge müsste eine Expertenkommission gegründet werden, die anhand bestimmter Kriterien Studien auswählt und auswertet. Um den dafür notwendigen logistischen und finanziellen Aufwand gering zu halten, müssten zunächst entsprechenden Voraussetzungen geschaffen werden.

Die „European Agency for the Evaluation of Medical Products“ hat für den Bereich der Entwicklung von Arzneimitteln die Empfehlungen der so genannten „Good Clinical Practice“ bereitgestellt. Innerhalb der humanmedizinischen Arzneimittelforschung gehören diese Empfehlungen zur standardisierten Vorgehensweise in der Planung, Durchführung und Auswertung von Studien bereits zum integralen Bestandteil der Forschungs- und Entwicklungsarbeit in Industrie, Forschungseinrichtungen und Zulassungsinstitutionen (Glaser et al., 2001).

Arlt und Heuwieser (2005) erwarten ebenso wie Glaser et al. (2001), dass auch veterinärmedizinische Studien in Zukunft dem Good-Clinical-Practice-Standard entsprechen werden, und somit qualitativ minderwertige Studien langfristig kaum mehr zitiert werden. Solange aber noch keine ausreichende Anzahl gut durchgeführter klinischer Studien zu spezifischen Themengebieten erhältlich sind, seien Metaanalysen nicht durchführbar (Arlt, 2002). Literaturübersichten und Literaturbewertungen sollten stattdessen vorgezogen werden.

3 Definition des Krankheitsbildes

3.1 Ovarialzysten des Rindes

Ovarialzysten werden als persistierende Graafsche Follikel mit abgestorbener Eizelle definiert. Der zunächst ausschließlich auf morphologische Kriterien beruhende Begriff der Ovarialzyste sagt nichts über deren Bedeutung als Sterilitätsfaktor aus (Grunert et al., 1999).

Eine einheitliche Definition für das bovine Ovarialzystensyndrom existiert nicht, da sich der Kenntnisstand über Ätiologie, Pathogenese, Morphologie und Biochemie ständig verbessert hat und auch weiterhin präzisiert wird.

In den letzten beiden Jahrhunderten wurde die Problematik des bovinen Ovarialzystensyndroms durch die Erscheinungsform der Nymphomanie oder der Stiersucht beschrieben. Doch Ätiologie und Pathologie waren lange Zeit unbekannt. In den 60er Jahren wurden Ovarialzysten pauschal als Sterilitätsfaktor angesehen (Günzler, 1962). Erst nach und nach wurde diese Einschätzung relativiert. Das Vorhandensein eines morphologisch diagnostizierbaren zystischen Ovarialgebildes lässt laut Grunert (1972) nicht zwangsläufig eine Aussage über die Rolle als Sterilitätsfaktor zu.

Durchschnittlich werden bei 6 % bis 40 % aller Tiere einer Milchkuhpopulation einmal oder mehrfach Ovarialzysten diagnostiziert. Bei Erkrankung beträgt der finanzielle Verlust pro Zysten-Kuh und Laktationsperiode nach Bartlett et al. (1986) 137 Dollars, da es zu einer verlängerten Zwischenkalbezeit, einer verminderten Lebensmilchleistung, einer erhöhten Ausmerzrate sowie zu erhöhten Tierarztkosten kommt (Noakes, 1996).

Erstmalig verwendet wurde der Begriff „cystic ovarian syndrome“ durch Jubb und McEntee (1955). Auch Rieck (1958) beschrieb die Erkrankung als ein Syndrom, das nicht allein das Ovar betrifft, sondern als Teil einer multiglandulären, Hypophyse, Ovar und Nebennierenrinde betreffenden Erkrankung anzusehen ist. Schusser (2000) sieht das bovine Ovarialzystensyndrom als einen Komplex von Symptomen an, der charakteristisch für ein Krankheitsbild ist, jedoch durch uneinheitliche und teilweise unbekannte Ätiologie gekennzeichnet ist.

Ovarialzysten entstehen aus dominanten Graafschen Follikeln, die weder ovulieren noch atresieren (Zerbe et al., 1999 II). Die Zysten können solitär oder multipel, ein-

oder beidseitig vorkommen und entweder zentral oder peripher im Ovarstroma liegen (Hetzel, 1940). Bezüglich der Zystengröße geben die Autoren unterschiedlich Maße an. So schwankt der geforderte Durchmesser einer Zyste zwischen 2,5 cm und 2,0 cm (Bierschwal, 1966; Dawson, 1975). Grunert (1999) erkennt eine Blase auch als Ovarialzyste an, sobald sie bei nur einmaliger Untersuchung eine Größe von 3 cm erreicht.

Um die Diagnose Ovarialzystensyndrom stellen zu können, werden von vielen Autoren neben dem Nachweis einer Ovarzyste und deren Größe zusätzlich weitere Kriterien gefordert. Marion und Gier (1968) erwarten zusätzlich zur Zystenexistenz einen Nachweis über ihre Persistenz über einen Zeitraum von 4 Folgeuntersuchungen hinweg. Andere Autoren (Morrow et al., 1966; Ruesch et al., 1986; Youngquist 1988) sehen die Notwendigkeit der Persistenz über mindestens zehn Tage. Nakao (1977) fordert zusätzlich zum Kriterium der Persistenz von über einer Woche das Auftreten von Symptomen wie Dauerbrunst, Anöstrie oder Dyszyklie. Günzler und Schallenberger (1980) diskutieren als Merkmale des Ovarialzystensyndroms das Persistieren eines anovulatorischen Follikels mit atrophierte Eizelle und dessen eigenständiger Größenzunahme über einen Zeitraum von 14 Tagen. Das Fehlen von funktionellem Luteingewebe oder des Corpus luteum wiederum wird von Seguin et al. (1976) und Kesler et al. (1980) genannt, während Bartolome et al. (2000) eine fehlende Uterustonisierung und Noakes (1996) eine Degeneration der Granulosazellschicht aufführt.

Insgesamt besteht Einigkeit darüber, dass das Ovarialzysten-Syndrom Ausdruck eines gestörten Endokriniums ist und bei Hochleistungstieren eine Art Selbstschutz für den Organismus darstellt. Exogene Faktoren wie Haltungs- und Fütterungsfehler sowie endogene Stressoren, wie Konstitutionsschwäche und hohe Fett- und Milchleistung können ursächlich am Ausbruch der Erkrankung beteiligt sein (Zerbe et al., 1999 II). Als eine Adaptationskrankheit im Sinne Selye's bezeichnet Grunert (1999) das Phänomen des Ovarialzysten-Syndroms. Erbfaktoren hingegen spielen nach Day (1991 I) bei der Zystenentwicklung nur eine untergeordnete Rolle.

3.1.1 Klassifizierung der Ovarialzysten

Eine Klassifizierung der Ovarialzysten erfolgt zunächst in der Unterscheidung zwischen einer kleinzystischen und der großzystischen Degeneration der Ovarien (Grunert, 1999). Die kleinzystische Ovardegeneration weist eine meist beidseitig

vorkommende brombeerartige Form auf, die durch erbsengroße Tertiärfollikel am Ovar charakterisiert ist.

Bei der großzystischen Entartung der Ovarien kommt es entweder zur Ausbildung von so genannten Follikel-Theka-Zysten oder Follikel-Lutein-Zysten, die sich sowohl in der Symptomatik, makroskopischen und histologischen Merkmalen als auch der notwendigen Therapieform unterscheiden. Zahlenmäßig überwiegen die Follikel-Theka-Zysten deutlich. Nach Leidl et al. (1979) handelt es sich bei Ovarialzysten zu 70 % bis 93 % um Follikel-Theka-Zysten.

Hundschell (1978) und Leidl et al. (1979) unterschieden darüber hinaus anhand histologischer und endokrinologischer Kriterien der Zystenwand und der Zystenflüssigkeit drei Varianten der Follikel-Theka-Zyste und der Follikel-Lutein-Zyste. Zystentyp I bis Typ IV sind laut Bamberg et al. (1981) als Formen progredienter Degeneration anzusehen.

Grunert et al. (1997) teilen Ovarialzysten histologisch in fünf Typen ein (Tabelle 3).

Tabelle 3: Zystentypen nach Grunert et al. (1997)

Zyste	Anteil (%)	Histologie
Follikel-Theka in Anbildung	10,2	mehrschichtige Granulosaschicht
Follikel-Theka klassisch	24,5	flache Granulosaschicht
Follikel-Theka regressiv	22,5	Fehlen der Membrana granulosa
Follikel-Theka partiell luteinisiert	24,5	Luteinzellen im Wandbereich als inselförmige Flecken
Follikel-Lutein klassisch	18,4	dicke Zystenwand mit Luteinzellen

Follikel-Theka-Zysten sind stets dünnwandig und zeigen keine makroskopisch erkennbare Luteinisierung. Die Granulosa- und Thekazellen, die die beiden inneren Wandschichten der Zyste bilden, weisen im histologischen Bild eine fortschreitende Degeneration auf (Grunert, 1999). Ein Gelbkörper ist nicht nachzuweisen und die Serumprogesteronkonzentration ist niedrig (Sprecher et al., 1988; Wiltbank, 1998). Ein erhöhter Östrogengehalt kann nur dann nachgewiesen werden, wenn diese Degeneration geringgradig fortgeschritten ist (Grunert, 1999). Bezüglich der Pathogenese der Ovarialzysten liegen viele unterschiedliche Hypothesen vor.

Vorstellbar sind hierbei Defekte oder Fehlfunktionen an allen Stellen der Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse und/oder im Bereich der Nebenniere. Störungen der GnRH-Freisetzung aus dem Hypothalamus werden beispielsweise von Hafez (1993) oder Woolums und Peter (1994) beschrieben. Pathologische Veränderungen der Hypophyse hingegen beschreiben unter anderem Garm (1949), Braun et al. (1988), Günzler (1962) oder Brown et al. (1986). Intraovarielle Faktoren für die Zystenbildung wurden von Leidl et al. (1983) untersucht. Dobson und Smith (2000) hingegen schlossen aus der Induzierbarkeit von Ovarialzysten mit Hilfe des Adrenocorticotropen Hormones (ACTH), dass Stress und somit auch die Nebenniere ein bedeutender Faktor in der Genese der Ovarialzysten darstellt.

Die Symptome bei Erkrankung einer Kuh an Follikel-Theka-Zysten variieren stark. Nymphomanie und Virilismus treten heute nur noch selten auf. Häufig werden eine Ödematisierung der Vulva und der Vagina sowie eine Vergrößerung der Klitoris gefunden. Es kommt zum Einfallen der breiten Beckenbänder und Bildung eines Senkrückens (Grunert, 1999). Während der ersten 6 Wochen post partum oder nach einem Abfall der Milchleistung ist häufig eine spontane Rückbildung der Zysten zu beobachten. Nach Behebung von exogenen Faktoren wie Fehlern in der Fütterung kann es nach 2 bis 3 Monaten zur Spontanheilung kommen. Generell ist die Prognose bezüglich des Therapieerfolges von Tieren mit Follikel-Theka-Zysten jedoch als ungünstig zu bewerten, wenn die Tiere Dauerbrunst, unregelmäßige Zyklen, Unruhe oder eine hohe Milchleistung aufweisen. Auftreten mehrerer beidseitiger Zysten mit dicken Wänden sowie eingefallene Beckenbänder und Hohlschwanzbildung sind ebenfalls als kritisch einzustufen (Grunert, 1999).

Im Gegensatz zu Follikel-Theka-Zysten lassen Follikel-Lutein-Zysten bereits makroskopisch eine deutliche Luteinisierung erkennen und verfügen über eine verdickte Wand (Leidl et al., 1979). Auch Hundscheil (1978), Peukert-Adam (1981) und Nakhla (1984) beschreiben als besonderes Merkmal der Luteinzysten bindegewebig verdickte und luteinisierte Wände. Ein Größendurchmesser von über 2 cm und eine luteinisierende Wand von 3 mm Dicke sowie eine dunkelgelbe Zystenflüssigkeit mit hoher intrazystöser und peripherer Progesteronkonzentration wird von Grunert und Zerbe (1997) beschrieben. Die Progesteronkonzentration bleibt nach Elmore et al. (1992) jedoch unter der Konzentration eines regulären

Gelbkörpers. Pieterse (1989) fordert anders als die Autoren zuvor einen Hohlraumdurchmesser von mehr als 2,5 cm.

Da die Begriffe Luteinzyste und Gelbkörperzyste lange Zeit von vielen Autoren synonym verwendet wurden, sind Studien, die sich mit dieser Zystenform befassen, nur eingeschränkt aussagekräftig (McEntee und Jubb, 1957; Roberts, 1986).

Zur Häufigkeit von Follikel-Lutein-Zysten gibt es in der Literatur unterschiedliche Angaben. So schwanken die Anteile der Luteinzysten am Gesamtanteil der Ovarialzysten zwischen 6,8 % (Leidl et al., 1983) und 30 % (Zemjanis, 1970). Grunert (1999) gibt an, dass die Erwähnung von Follikel-Lutein-Zysten in der Literatur sich zumeist auf Vorkommen, Morphologie und Diagnose beschränkt, weil eine Hormonbestimmung, Zyklusbeobachtung oder Ermittlung von Trächtigkeitsraten nach erfolgter Therapie aufgrund von diagnostischen Schwierigkeiten kaum möglich sei. Eine Differenzierung der beiden Zystenformen sei mittels rektaler Untersuchung nicht möglich, weil Form, Fluktuation und Wanddicke der beiden Zystentypen sich häufig gleichen. Lediglich eine endoskopische Untersuchung oder die Anwendung des Milchprogesterontests könnten zur Diagnosesicherung verwendet werden (Grunert, 1999).

Unterschiedliche Angaben machen die Autoren hinsichtlich der Auslösung einer Zyklusblockade durch diesen Zystentyp. Weil sich das Luteingewebe zyklusgerecht zurückbildet, sehen Grunert (1980 I), Peukert-Adam et al. (1987), Gasse et al. (1984) und Grunert und Zerbe (1997) in Luteinzysten keinen Sterilitätsfaktor. Andere Autoren sind wiederum der Ansicht, dass Kühe mit Lutein-Zysten in der Anöstrie verharren können (Schaetz, 1983; Roberts, 1986).

Follikel-Lutein-Zysten entstehen laut Grunert (1999) aufgrund eines partiellen LH-Mangels im Blut zum Zeitpunkt der Brunst. Eine Umwandlung der Granulosa- und Theka-Zellen in Granulosalutein- und Thekaluteinzellen ist zwar gewährleistet, die LH-Konzentration reicht jedoch nicht aus, um eine Ovulation auszulösen. Exogen zugeführtes Gonadotropinreleasing-Hormon oder humanes Choriogonadotropin können darüber hinaus ebenfalls die Bildung von Luteinzysten aus Follikel-Thekazysten provozieren.

3.2 Hypocalcämie post partum des Rindes

Bei der hypocalcämischen Gebärparese der Milchkuh handelt es sich um eine post partale, meist akut verlaufende Regulationsstörung des Elektrolythaushaltes. Sie tritt zu Beginn der Laktation verstärkt auf. Untersuchungen von Schültken (1993) oder Meschke (1997) weisen anhand klinischer Studien eine Häufung des Krankheitsausbruchs innerhalb von 72 Stunden nach der Abkalbung nach. 87,8 % bzw. 85,5 % der Tiere erkrankten hierbei innerhalb des genannten Zeitraumes. Synonym gebraucht werden auch die Begriffe Milchfieber, milk fever, Gebärkoma, Paresis puerperalis, Parturient paresis oder Parturient hypocalcaemia (Hofmann, 1992; Rossow und Bolduan, 1994).

Ökonomische Bedeutung hat die Gebärparese direkt durch Tierverluste sowie indirekt durch Folgeerkrankungen sowie Leistungseinbußen der Milchkühe, die durch die Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit der Tiere und deren geringere Nutzungsdauer entstehen.

3.2.1 Ätiologie und Pathogenese der hypocalcämischen Gebärparese

Generell kommt es beim Einsetzen der Laktation zu einer laktationsinduzierten katabolen Stoffwechsellage mit negativer Energiebilanz, die aufgrund des begrenzten Futteraufnahmevermögens der Kuh nicht abgefangen oder gar ausgeglichen werden kann. Die Milchproduktion kann nur gewährleistet werden, wenn der sehr hohe Bedarf an Calcium gedeckt wird. Das Kolostrum enthält zwischen 1,7 g bis 2,3 g Calcium/Liter und die Milch zwischen 1,0 g bis 1,1 g Calcium/Liter und wird dem Körper des Tieres zwangsläufig entzogen (Goff, 2000). Der gesamte Plasma-Calcium-Pool einer Milchkuh enthält laut Goff (2000) im Unterschied dazu jedoch nur ungefähr 3 g Calcium. Extrazellulär werden darüber hinaus zusätzlich circa 8 g bis 9 g Calcium gespeichert. Um den hohen Verlust an Elektrolyten abzufangen, müssen körpereigene Regulationsmechanismen die Elektrolytversorgung der Tiere gewährleisten. Der Calciumverlust über die Milch ist abhängig von der individuellen Milcheinsatzleistung der Kuh. Er kann nur gedeckt werden, indem die Calcium-Absorption aus dem Darm sowie die Mobilisierung aus dem Knochen verstärkt wird (Hallgren, 1965; Blum und Fischer, 1974; Hove, 1986; Schäfer, 1993; Rossow und Bolduan, 1994; Goff, 2000). Dabei nehmen das in der Nebenschilddrüse produzierte Parathormon, das in den parafolliculären C-Zellen der

Schilddrüse gebildete Calcitonin sowie das Steroidhormon 1,25 Dihydroxycholecalciferol, welches in Haut, Leber und Niere aus Cholecalciferol gebildet wird, eine wesentliche Rolle an der Regulation des Calciumhaushaltes des Organismus ein. Das Parathormon bewirkt über die Steigerung der renalen Calciumrückresorption und einer gesteigerten Calciumresorption aus dem Darm eine Erhöhung des Serumcalciumspiegels. Darüber hinaus stimuliert Parathormon die Synthese von 1,25- Dihydroxycholecalciferol (Goff, 2000). Das 1,25- Dihydroxycholecalciferol erhöht synergistisch zu Parathormon die intestinale Calciumabsorption sowie die Calciummobilisation aus dem Knochen (Martig, 2002). Calcitonin dagegen hemmt die Freisetzung des im Skelett gebundenen Calciums (Schröter und Seidel, 1976) und erhöht die renale Calciumausscheidung (Hofmann, 1992; Goff, 2000), um die Reserven des Organismus bei hohem Serumcalciumspiegel aufzufüllen (Allen und Sansom, 1985).

Im Falle eines solchen Versagens dieser Regulationsmechanismen kommt es zu einer Hypocalcämie sowie einer Hypophosphatämie, die von der physiologischen Hypocalcämie und Hypophosphatämie während einer normalen Geburt abzugrenzen ist (Schröter und Seidel, 1976; Stöber, 1978; Hofmann, 1992). Die Entgleisung der Elektrolytspiegel bewirkt eine progredient verlaufende Parese sowohl der quergestreiften als auch der glatten Muskulatur, welche die Symptome Bewusstseinstörung, Festliegen mit Kreislaufschwäche sowie Atonie des Gastrointestinaltraktes bedingen (Bostedt, 1993). Mit fortschreitender Hypocalcämie verschlechtert sich die Prognose für das Tier. Das Sensorium wird immer stärker getrübt, die Tiere liegen schließlich in Seitenlage fest (Rossow und Bolduan, 1994; Zepperitz, 1990) und der Kopf befindet sich in opisthotonischer Haltung (Stöber, 1978). Kurz vor dem Exitus fallen die erkrankten Kühe ins Koma. Die Funktion des Herzens ist stark beeinträchtigt und ohne Behandlung beschränkt sich die Überlebenszeit auf wenige Stunden (Oetzel und Goff, 1999; Hunt und Blackwelder, 2002). Nach Bostedt (1973) kann anhand der klinischen Symptomatik allein nicht auf die Art der Elektrolythomöostasestörung geschlossen werden.

Das so genannte Downer Cow Syndrom wird als eine Komplikation der Gebärparese angesehen. Festliegen der Tiere ruft durch Kompression des Gewebes eine sekundäre Schädigung sowohl von Nerven als auch Muskelgewebe hervor. Diese Schäden wiederum führen zu permanentem Festliegen, selbst wenn die primär

auslösenden Faktoren, der hypocalcämische Status der Kuh, bereits erfolgreich behandelt wurden (Cox, 1982).

3.2.2 Einteilung der hypocalcämischen Gebärparese

Generell wird die hypocalcämische Gebärparese nach unterschiedlichen Gesichtspunkten in verschiedenen Stadien unterteilt. Autoren, wie zum Beispiel Bostedt et al. (1979) und auch Hospes et al. (2002) verwenden die auftretenden Elektrolythomöostasestörungen als Kriterium der Stadieneinteilung (Tabelle 4). Staufenbiel et al. (2002) hingegen tun dies aufgrund des Krankheitsverlaufes (Tabelle 5).

Tabelle 4: Einteilung der Gebärparesetypen anhand nachweisbarer Elektrolytveränderungen

Gebärparesetyp	Elektrolytkonzentration im Serum
I	Erniedrigter Ca- und Phosphatspiegel
II	Erniedrigter Ca- und normaler Phosphatspiegel
III	Normaler Ca- und erniedrigter Phosphatspiegel
IV	Erniedrigter Mg-Spiegel mit/ohne Erniedrigung des Ca- und Phosphatspiegels
V	Elektrolytwerte im physiologischen Bereich

Neben den Calcium-, Phosphat- und Magnesiumkonzentrationen im Blutserum bewegt sich häufig zusätzlich der Blutzuckerspiegel außerhalb des physiologischen Normbereiches. Hunt und Blackwelder (2002) führen dies auf eine stressinduzierte Erhöhung des Glucokortikoidspiegels sowie eine gesteigerte Gluconeogenese zurück. Martig (2002) fügt an, dass eine Hypocalcämie die Insulinausschüttung hemmt und der hohe Serumgehalt an Kortisol darüber hinaus eine Insulinresistenz auslöst. Als unterer Grenzwert des Serumcalciumspiegels wird nach Staufenbiel (1999) 2,0 mmol/l angesehen.

Tabelle 5: Einteilung der Gebärparese nach Staufenbiel (2002)

Stadium 1	Stehvermögen erhalten, ataktischer Gang, Muskelzittern	Calcium erniedrigt Phosphat erniedrigt
Stadium 2	Brustlage, Sensorium ungestört bzw. Seitenlage, Sensorium gestört	Calcium stark erniedrigt Phosphat stark erniedrigt Calcium sehr stark erniedrigt, Phosphat stark erniedrigt
Stadium 3	Gebärkoma	Calcium sehr, sehr stark erniedrigt

3.2.3 Inzidenz der hypocalcämischen Gebärparese

Die Häufigkeit dieser Erkrankung variiert zwischen 5 % und 10 % (Rossow und Bolduan, 1994; Oetzel, 1988 I; Houe et al., 2001; Hunt und Blackwelder, 2002; Martig, 2002). In einzelnen Herden können laut Houe et al. (2001) bis zu 30 % der Tiere erkranken. Im Gegensatz zu Milchrindern sind Fleischrinder deutlich seltener betroffen. Oetzel und Goff (1999) sehen den Grund dafür in der geringeren Milchproduktion bezogen auf das Körpergewicht der Tiere. Es ist darüber hinaus von einer gewissen Altersdisposition auszugehen, weil die Erkrankung vermehrt zwischen der vierten und der achten Laktation beobachtet wird (Oetzel und Goff, 1999; Houe et al., 2001). Begründet wird diese Tatsache durch eine altersbedingte Verringerung des leicht verfügbaren Calciums im Knochen, einer Abnahme der Calciumverdaulichkeit (Rossow und Bolduan, 1994; Bender, 2003) sowie einer zahlenmäßigen Verminderung der Parathormon-Rezeptoren in den Zielorganen (Goff, 2000; Radostitis et al., 2000; Martig, 2002).

Prädisponierend soll darüber hinaus auch die Aufnahme von Futterpflanzen mit hohem Calcium- und Kaliumgehalt, zum Beispiel Rüben, oder ein abrupter Futterwechsel sein (Köhler, 1981). Nach Oetzel (1991) ist die Gebärpareseinzidenz am größten, wenn der Futtercalciumgehalt 1,6 % der Trockenmasse beträgt und das Futter wenig Schwefel enthält. Viele Autoren sehen in der Kationen-Anionen-Balance

(DCAB) des Futters einen auslösenden Faktor für die hypocalcämische Gebärparese (Block, 1984; Oetzel et al., 1988 I; Romo et al., 1991; Takagi und Block, 1991). Eine kationenreiche, also kalium- und natriumreiche Fütterung soll eine krankheitsfördernde Stoffwechselbelastung darstellen (Oetzel, 1991; Goff und Horst, 1997). Des Weiteren werden vermehrt Fälle von hypocalcämischer Gebärparese diagnostiziert, wenn die Tiere vor dem Partus stark verfettet sind. Ursache hierfür sind nach Higgins und Anderson (1983) eine geringe Futteraufnahme post partum sowie die daraus resultierende geringe intestinale Calciumabsorption. Abschließend sind auch sämtliche Umstände als prädisponierende Faktoren für eine Erkrankung zu nennen, die das Allgemeinbefinden der Tiere und somit auch den Appetit stören.

3.3 Nachgeburtsverhaltung des Rindes

3.3.1 Die bovine Placenta

Nach Grosser (1927) und Enders (1965) bildet das Rind eine Placenta epitheliochorialis aus. Die Plazentaschranke besteht hierbei aus vier Gewebsschichten. Das maternale Blutgefäßendothel, Uterusepithel, Chorionepithel sowie fetales Blutgefäßendothel einschließlich der Basalmembranen bleiben erhalten (Placenta synepitheliochorialis) (Wooding, 1992; Senger, 2003).

Aus dem fetalen Chorion bilden sich so genannte Kotyledonen, die sich mit den Uteruskarunkeln zu Plazentomen vereinigen. Kotyledonen enthalten die terminalen Blutgefäße des Allantoiskreislaufes und weisen Mikrovilli auf (Schnorr, 1996; Senger, 2003). Das einschichtige Epithel enthält einkernige Trophoblasten und mehrkernige Diplokaryozyten (Gross und Williams, 1988 I; Hoffman und Wooding, 1993). Die maternalen Karunkeln bestehen aus einem Karunkelstiel mit jeweils zu- und abführenden Gefäßen und aus einem Karunkelkopf, der durch Krypten gekennzeichnet ist und pilzförmig erscheint.

Von Eiler (1997) werden zwei Mechanismen beschrieben, die den Zusammenhalt der Plazentome bewirken. Die sogenannte primäre Verbindung entsteht durch das Umschließen der Karunkel durch die Kotyledonen. Als zweites dringen die Mikrovilli der Kotyledonen wurzelartig in die Krypten der Karunkel ein. Gemeinsam mit einer proteinhaltigen Flüssigkeit im Epithelzwischenraum werden hierdurch

Adhäsionskräfte ausgeübt, die die so genannte sekundäre Verbindung bilden (Eiler, 1997).

Die Anzahl der Plazentome beträgt beim Rind zwischen 30 und 150. Zwischen diesen bleiben die übrigen Chorionanteile zottenfrei (Senger, 2003). Die Hauptplazenta teilt sich in die größere Allantoplazenta und der Amnioplazenta (Schnorr, 1996). Eine solche Plazentaform wird auch Semiplazenta cotyledonaria genannt (Rüsse, 1991). Nach Expulsion des Fetus werden die Fruchthüllen als so genannte Secundinae ausgestoßen (Schnorr, 1996).

3.3.2 Umbauvorgänge kurz vor dem Partus

In den letzten Monaten der Trächtigkeit des Rindes findet innerhalb der Plazentome durch Kollagenase und andere Proteasen ein Kollagenumbau statt. Dieser ermöglicht die Separierung von maternalem und fetalem Gewebe intra partum. Darüber hinaus wird nach Eiler (1997) die spezifische Viskosität der proteinhaltigen Flüssigkeit im Epithelzwischenraum verringert, was die Adhäsionskräfte zwischen den Karunkeln und Kotyledonen aufhebt. Nach Untersuchungen von Boos et al. (2003) verringert sich die Anzahl maternaler Kryptenepithelzellen durch Apoptose. Ein ebensolches Schicksal erfahren die Diplokaryozyten des Kotyledonenepithels, so dass sich der PGE_2 -Gehalt zugunsten von $PGF_{2\alpha}$ verringert. Diese Ausreifungsprozesse halten viele Autoren für essentiell, um einen physiologischen Nachgeburtsabgang zu gewährleisten (Woicke et al., 1986; Williams et al., 1987; Gross und Williams, 1988 II; Gross et al., 1991; Boos et al., 2003).

3.3.3 Physiologie des Nachgeburtsabgangs

Zum Zeitpunkt der Geburt führt eine durch die Wehen bedingte rhythmische Veränderung der Druckverhältnisse im Uterus zu anämischen beziehungsweise hyperämischen Zuständen an den ausgereiften Chorionzotten. Dies führt zu einer Lockerung des fetalen Epithels von den maternalen Krypten (Schulz und Merkt, 1956; Grunert, 1983; Grunert, 1984 I). Die mechanischen Lösungsvorgänge werden zunächst im Bereich des Karunkelstiels sichtbar. Nach der Expulsion des Kalbes führt die Ruptur der Nabelschnur durch Sistieren der Blutzufuhr zu einer starken Anämie und zu einer Reduktion der Chorionepitheloberfläche. Mit Hilfe der so genannten Nachgeburtswehen wird der Ablösungsprozess der Nachgeburtsanteile

abgeschlossen und die Nachgeburt wird ausgestoßen (Schulz und Merkt, 1956; Grunert, 1983; Grunert, 1984 I; Schulz, 1993).

3.3.4 Pathologie des Nachgeburtsabgangs / Ätiologie der Nachgeburtsverhaltung

Eine Nachgeburtsverhaltung oder Retentio secundinarum liegt vor, wenn die fetalen Teile der Plazenta nicht bis spätestens 24 Stunden post partum ausgestoßen worden sind (Dyrendahl et al., 1977; Olson et al., 1984; Schukken et al., 1988; Bolinder et al., 1988; Holt et al., 1989; Brooks, 2001; Risco und Hernandez, 2003). Die Autoren Grunert (1983), Borsberry und Dobson (1989), Dinsmore et al. (1996) sowie Drillich et al. (2003) sprechen hingegen bereits nach 12 Stunden post partum von einer Nachgeburtsverhaltung und Van Werven et al. (1992) sowie Peters und Laven (1996) bereits nach 6 Stunden. Lee et al. (1989) sehen einen Abgang der Fruchthüllen erst nach 48 Stunden post partum als pathologisch an. Auch bezüglich der Inzidenz der Erkrankung gibt es unterschiedliche Angaben. So geben beispielsweise Joosten et al. (1988) eine Inzidenz von 6,6 % an, während Fürstenberg et al. (1990) diese mit 15,9 % beziffern. Van Werven et al. (1992) betonen die Abhängigkeit der Krankheitsinzidenz von der Definition der Erkrankung. Durchschnittlich wird von einer Häufigkeit der Nachgeburtsverhaltung beim Rind von 8 % – 10 % ausgegangen (Kelton et al., 1989). Diese tritt beim Rind somit häufiger auf als bei anderen Tierarten. Laut Grunert (1983) sind Milchrinder häufiger betroffen als Fleischrinder. Darüber hinaus haben ältere Milchkühe generell ein erhöhtes Risiko, an einer Nachgeburtsverhaltung zu erkranken (Kudlac, 1991). Nach Gröhn et al. (1990) und Fleischer et al. (2001) stellt eine hohe Milchproduktion ebenfalls ein Erkrankungsrisiko dar. Kühe, die bereits einmal von einer Nachgeburtsverhaltung betroffen waren, erkranken häufig erneut (Grunert, 1984 II). Generell scheint der Nachgeburtsverhaltung eine multifaktorielle Pathogenese zugrunde zu liegen. Häufig lassen sich keine eindeutigen Ursachen feststellen (Laven und Peters, 1996).

Ein intaktes Immunsystem sowie gesunde uterine Abwehrmechanismen sind Voraussetzung für einen physiologischen Abgang der Nachgeburt. Gunnik (1984) sowie Heuwieser und Grunert (1987) wiesen bei erkrankten Rindern eine verminderte Leukozytenzahl in den Kotyledonen mit geringer chemotaktischer Aktivität nach. Auch ein gestörter Kollagenabbau innerhalb der Plazentome kann zu einer gestörten Trennung von Kotyledonen und Karunkeln führen (Eiler und Hopkins, 1993; Eiler, 1997). Ursache für diese mangelhafte oder fehlende Ausreifung der Plazenta kann eine verkürzte Trächtigkeitsdauer, beispielsweise durch Aborte oder

Frühgeburten, sein (Grunert, 1983, 1984 II). Auch eine verlängerte Trächtigkeitsdauer, beispielsweise bedingt durch eine Totgeburt, kann zu einer Retentio secundinarum führen. In diesem Fall behindern nach Grunert (1984 I) proliferative Vorgänge innerhalb der Plazentome den Lösungsprozess zwischen maternalem und fetalem Gewebe. Störungen im Hormonhaushalt (Eiler, 1997) oder vorausgehende Primärerkrankungen, wie eine Ketose oder Hypocalcämie post partum und jegliche Entzündungsprozesse innerhalb des Uterus, werden ebenfalls als auslösende Faktoren für einen pathologischen Abgang der Secundinae angesehen (Grunert, 1983). Des Weiteren scheinen Stress und Ernährungsstörungen ursächlich an der Entwicklung einer Retentio secundinarum beteiligt zu sein (Du Bois und Williams, 1980; Grunert, 1983; Le Blanc et al., 2004).

Schließlich gibt es verschiedene iatrogen ausgelöste Störungen des Nachgeburtsabganges beim Rind. So tritt eine Nachgeburtsverhaltung häufig nach geburts-hilflichen Eingriffen, zum Beispiel bei Schweregeburten oder Zwillingsgeburten auf (Bostedt und Sobiraj, 1985; Kudlac, 1991; Echternkamp und Gregory, 1999). Die hier unvermeidbaren Manipulationen am Uterus und im Geburtskanal führen zu Traumen und dadurch zu einer verminderten Kollagenaseaktivität sowie einer Heparin-ausschüttung aus den Mastzellen (Morrione und Zairu, 1964). Ein durch mechanische Belastung bedingtes Ödem der Chorionzotten kann ebenfalls die physiologische Lösung der Nachgeburt verhindern (Grunert, 1983; Paisley et al., 1986).

4 Diagnostik

4.1 Ovarialzysten des Rindes

Um die Diagnose Ovarialzystensyndrom stellen zu können, werden von vielen Autoren neben dem Nachweis einer Ovarzyste und deren Größe zusätzlich weitere Kriterien gefordert. Marion und Gier (1968) erwarten einen Nachweis der Persistenz über einen Zeitraum von 4 Folgeuntersuchungen hinweg. Andere Autoren (Morrow et al., 1966; Ruesch et al., 1986; Youngquist, 1988) sehen die Notwendigkeit der Persistenz über mindestens 10 Tage. Nakao et al. (1977) fordert zusätzlich zum Kriterium der Persistenz von über einer Woche das Auftreten von Symptomen wie Dauerbrunst, Anöstrie oder Dyszyklie. Günzler und Schallenberger (1980) diskutieren als Merkmale des Ovarialzystensyndroms das Persistieren eines anovulatorischen Follikels mit atrophierter Eizelle und dessen eigenständiger Größenzunahme über einen Zeitraum von 14 Tagen. Das Fehlen von funktionellem Luteingewebe oder eines Corpus luteum wird von Seguin et al. (1976) und Kesler et al. (1980) beschrieben, während Bartolome et al. (2000) eine fehlende Uterustonisierung und Noakes (1996) eine Degeneration der Granulosazellschicht nennt.

4.1.1 Rektale Untersuchung

Als gängiges Verfahren dient die rektale Untersuchung. Die rektale Palpation der Ovarien garantiert jedoch nicht immer eindeutige Schlussfolgerungen bezüglich des Zyklusstandes, insbesondere dann nicht, wenn kein Vorbericht bekannt ist oder Zyklusanomalien vorliegen (Stolla und Himmer, 1980; Grunert und Berchtold, 1999). Die Häufigkeit von Fehldiagnosen ist darüber hinaus stark abhängig von der Routine des Untersuchers und den anatomisch-physiologischen Gegebenheiten, beispielsweise der Darmwanddicke und der Darmmotilität (Max et al., 1997). Die Diagnosesicherheit anhand der rektalen Untersuchung hat ihre Grenzen. Sie ist nach einmaliger rektaler Untersuchung nur dann zu stellen, wenn der Durchmesser der Zysten eine Größe von 3 cm überschreitet. Liegen bei kleineren Blasen darüber hinaus Symptome endokriner Störungen vor und weist das Ovar gleichzeitig keinen Gelbkörper auf, so kann die Diagnose auch in diesen Fällen nach einmaliger rektaler Untersuchung gestellt werden. Beim Fehlen derartiger Symptome, ist eine Kontrolluntersuchung nach 10 bis 12 Tagen indiziert (Grunert und Berchtold, 1999).

Nach Stolla und Himmer (1980), Al-Dahash et al. (1977) sowie Grunert et al. (1968) können Zysten und Corpora lutea auch gleichzeitig vorkommen, so dass die Existenz des Gelbkörpers demnach keine Differenzierung zwischen Ovarialzyste und Follikel erlaubt.

Eine Unterscheidung zwischen Follikel-Theka-Zysten und Follikel-Luteinzysten ist in der Regel durch rektale Palpation nicht möglich, auch wenn die Follikelwand der Follikel-Luteinzysten häufig dicker ist als die der Follikel-Theka-Zysten. Bei der Abgrenzung der Follikel-Thekazysten zum Gelbkörper mit zentralem Hohlraum ist die Fehlerquote ebenfalls hoch. Stolla und Himmer (1980) betonen, dass kein Durchmesser festgelegt werden kann, der eine eindeutige Abgrenzung zwischen Corpus luteum mit zentralem Hohlraum und einer Zyste ermöglicht.

In einer Studie von McLeod und Williams (1991) wurden durch die rektale Untersuchung lediglich 63,5 % der Ovarfunktionsgebilde korrekt diagnostiziert. Diese fehlerhaften Diagnosen betrafen zu 70,3 % Follikel-Theka-Zysten und zu 25 % Follikel-Lutein-Zysten. Ribadu et al. (1994) nennen eine Fehlerquote von 52 %. Insgesamt erheben auch erfahrene Praktiker bei der rektalen Ovaruntersuchung Befunde, die nach Stolla und Himmer (1980) in 20 % zu Fehlinterpretationen mit klinischer Relevanz führen. Dennoch bezeichnen die Autoren die Palpation der Ovarien für die Ansprache des Zyklusstandes sowie die Diagnose pathologischer Eierstockbefunde beim Rind als diagnostisches Mittel der Wahl.

4.1.2 Pathologisch-anatomische Untersuchung

Eine pathologische-anatomische Untersuchung erlaubt bereits makroskopisch eine Differenzierung zwischen den jeweiligen Funktionsgebilden des Rinderovars (Grunert und Berchtold, 1999). Die Zystenwände der Follikel-Theka-Zysten und der Follikel-Lutein-Zysten unterscheiden sich deutlich anhand ihrer Färbung. Auch histologische Merkmale ermöglichen eine eindeutige Zuordnung. So weisen Follikel-Theka-Zysten eine progredient verlaufende Degeneration der Granulosa- und der Theka-interna-Zellen auf. Darüber hinaus sind an Hypophysenvorderlappen, Nebennieren und Endometrium der an Ovarialzysten erkrankten Tiere pathologische Veränderungen nachzuweisen. Da die pathologisch-anatomische und histologische Untersuchung jedoch nicht am lebenden Tier praktiziert werden kann, dient diese Form der Diagnoseerhebung nicht der Therapie der Erkrankung (Grunert und Berchtold, 1999).

4.1.3 Sonografie

Mit Hilfe der Sonografie gelingt es, Befunde an Uterus und Ovarien zu erheben. Linear- oder Sektorscanner mit 5 oder 7,5 MHz-Schallköpfen können sowohl transrektal als auch vaginal zur Untersuchung des Ovarialstromas und der Funktionsgebilde verwendet werden. Wie Pierson und Ginther (1984) dokumentieren, können Follikel und Gelbkörper exakt differenziert werden. Die Autoren sehen in der Sonografie eine präzise, nicht-invasive Methode, in vivo auch feine Strukturen von 2 mm – 10 mm Durchmesser am Rinderovar darzustellen und so die Dynamik und Wechselwirkungen zwischen den Populationen der Follikel sowie die verschiedenen Stadien der Corpora lutea während des Zyklus des Rindes zu analysieren. Generell stellen sich Follikel-Theka-Zysten sonografisch als echofreies, rundes, ovales oder polymorphes Gebilde dar. Sie können unterschiedliche Größen aufweisen und besitzen eine echoarme, dünne Wand. Follikel-Lutein-Zysten weisen hingegen eine echoarme, dickere Wand von bis zu 3 mm auf (Sprecher et al., 1988; Farin et al., 1990). Auch Lean et al. (1992) sehen in der Sonografie eine nützliche Untersuchungsmethode, um Gelbkörper und Follikel am Ovar darzustellen. Dennoch weisen sie darauf hin, dass eine Validierung weiterer Ultraschall-Methoden notwendig ist, um beispielsweise mit Sicherheit Follikel mit einer Größe < 4 mm präzise identifizieren und deren Entwicklung auch über eine Anzahl von mehreren Tagen verfolgen zu können.

Viele Autoren untersuchten bis dato die diagnostische Sicherheit der Sonografie der Ovarien des Rindes. So beträgt die Sensitivität nach Untersuchungen von Ribadu et al. (1994) 95 %, die Spezifität und der prädiktive Wert betragen jeweils 100 %. Die Sensitivität, die Spezifität und der prädiktive Wert der rektalen Palpation hingegen werden von den Autoren mit nur 85 %, 95,7 % und 89,5 % angegeben. Pieterse et al. (1990) benennen die Sensitivität und den prädiktiven Wert der sonografischen Diagnose eines Corpus luteum in Blüte mit 80,6 % bzw. 85,3 %. Sehr junge und bereits degenerierende Gelbkörper wurden in ihrer Studie sowohl durch die Technik der rektalen Palpation als auch durch die Sonografie nur unzureichend erkannt. Max et al. (1997) führen sonografisch falsche Ovarbeurteilungen auf mehrere Faktoren zurück. Die häufig beobachteten falsch positiven Beurteilungen von Follikeln hängen ihrer Ansicht nach mit den verschobenen Ebenen der rektal-sonografischen Erfassung des Gesamtovars zusammen, so dass es zu Überschneidungen und Doppelzählungen kommen kann. Corpora lutea wurden in ihrer Studie nur zu 85 %

durch die Sonografie detektiert, während die rektal-palpatorische Untersuchung 94 % der Gelbkörper richtig erfasste. Die rektal-palpatorische Untersuchungsmethode kann neben der Form auch die Konsistenz des Gebildes erfassen und so eine Verwechslung mit blasigen Gebilden oder luteinisierten Follikeln beschränken (Max et al., 1997).

4.1.4 Endokrine Untersuchungen

Die Erstellung von Hormonprofilen kann zur Zykluskontrolle des Rindes (Stolla und Himmer, 1980 und bedingt zur Zystendiagnostik dienen. Nach Karg et al. (1979) erweist sich die Bestimmung des im Blut und in der Milch messbaren Hormon Progesteron als sicherste Nachweismethode für zyklische Ovaraktivität. So zeigen Progesteronkonzentrationen von über 1 ng/ml im Blut bzw. über 2 ng/ml in der Milch ein endokrin aktives Corpus luteum an. Geringere Konzentrationen deuten hingegen auf eine endokrine Inaktivität des Gelbkörpers hin (Hoffmann und Hamburger, 1973). In einer Studie von Leidl et al. (1979) wurde überprüft, ob eine Korrelation zwischen dem Zysten-Typ und dessen Hormongehalt in der Zystenflüssigkeit und der Hormonkonzentration im peripheren Blutplasma vorliegt. Die radioimmunologische Bestimmung der Progesteron- und Östrogenkonzentrationen in der Zystenflüssigkeit ergab keine Korrelation der Östrogenkonzentration mit der makroskopischen Beschaffenheit der Zyste. Die Progesteronkonzentration der Zystenflüssigkeit hingegen scheint mit zunehmendem Durchmesser zu steigen. Dieser Zusammenhang konnte allerdings nicht statistisch belegt werden. Ein statistisch nachweisbarer Zusammenhang besteht hingegen zwischen Wanddicke und Farbe des Zysteninhaltes mit der Progesteronkonzentration. Follikel-Theka-Zysten produzieren vorrangig Östrogene, je nach Luteinisierungsgrad darüber hinaus noch mehr oder weniger Progesteron. Wie auch Sprecher et al. (1988) und Farin et al. (1990) bestätigen, synthetisieren Follikel-Lutein-Zysten eine hohe Konzentration an Progesteron, was sich auch in den Plasmakonzentrationen bemerkbar macht. Sie liegen bei Follikel-Lutein-Zysten stets über 1,0 ng/ml, bei Vorliegen von Follikel-Theka-Zysten befinden sich die Plasmakonzentrationen unabhängig von den Progesteronkonzentrationen der Zystenflüssigkeit unter 1 ng/ml. Nach Elmore et al. (1992) überschreitet die Progesteronproduktion der Follikel-Lutein-Zysten allerdings nicht die eines zyklischen Corpus luteum.

Eine einmalige Progesteronbestimmung im peripheren Blutplasma lässt somit keine gesicherte Diagnose über die Art der Ovarialzyste zu (Leidl et al., 1979). Zyklische Veränderungen der Progesteronwerte beweisen lediglich zyklische Aktivität von Luteingewebe, sei es Corpus luteum- oder zystischen Ursprungs. Die diagnostische Genauigkeit kann daher nach Kähn (1991) nur durch Kombination der Hormonanalyse mit der rektalen Untersuchung sowie der Sonografie maximiert werden und zu einer gesicherten Diagnose führen.

4.2 Hypocalcämie post partum des Rindes

Bei der Diagnose der Hypocalcämie post partum muss generell zunächst zwischen der subklinischen Hypocalcämie und der Erkrankung aufgrund eines Calciummangels unterschieden werden. Eine subklinische Hypocalcämie kann anhand der Calciumwerte des Blutes labordiagnostisch bestimmt oder mit Hilfe der so genannten Incidence berechnet werden (Houe et al., 2001). Houe et al. (2001) geben an, dass durch Multiplikation der herdenspezifischen Krankheitsinzidenz mit einem vom Autoren definierten Faktor X auf das Vorliegen subklinischer Hypocalcämie geschlossen werden könne. Die Diagnose Gebärparese wird hingegen sowohl klinisch als auch mit laboranalytischen Verfahren gestellt.

4.2.1 Klinische Untersuchung

Die Diagnose der klassischen Gebärparese des Rindes wird zunächst klinisch gestellt (Bostedt, 1993). Die erkrankten Tiere zeigen eine plötzlich verminderte Nahrungs- und Wasseraufnahme und stellen das Wiederkauen ein. Es kommt zu einem Rückgang der Milchmenge oder Versiegen der Laktation. Einem mehr oder weniger deutlichen Stadium der Erregung folgt das Stadium der Präparese, in dem die betroffenen Tiere eine unvollständige, schlaffe Lähmung zeigen und eine geringe Einschränkung des Sensoriums beobachtet wird. Tritt zu diesem Zeitpunkt keine Heilung auf, so kommt es innerhalb kurzer Zeit zur Paralyse. Die Tiere liegen fest und zeigen Somnolenz oder Sopor. Ein Auftreiben ist nicht mehr möglich. Die Reflexerregbarkeit ist stark herabgesetzt und die Körpertemperatur sinkt nach dem Erregungsstadium ebenfalls ab. Die Körperoberfläche erscheint kalt. Die

Herzfrequenz erkrankter Rinder ist normal oder beschleunigt, während der arterielle Blutdruck herabgesetzt ist. Im komatösen Stadium sind sowohl Atmung als auch Verdauung eingeschränkt. Es erfolgt kein Harnabsatz. Larsson et al. (1983) untersuchten in einer Studie den Zusammenhang zwischen klinischen Symptomen und dem Gehalt an ionisiertem Calcium hypocalcaemischer Kühe. Der Grad der Hypocalcämie korrelierte mit der Reduktion der Beweglichkeit, der Aufmerksamkeit, der Veränderung der Menge und des Aussehens des Nasensekretes, der Körpertemperatur, der Herzfrequenz sowie dem Appetit, der Pansenaktivität und der Defäkation. Da die drei letztgenannten Symptome am zuverlässigsten eine Aussage über den Grad der Hypocalcämie treffen konnten, und eine Fehlbeurteilung lediglich bei 2,7 % der Versuchstieren lag, postulierten Larsson et al. (1983) den so genannten ARD-Test als zuverlässigstes Hilfsmittel in der Diagnosestellung der Hypocalcämie und dessen Schweregrad. Der Name des von ihnen entwickelten ARD-Testes ergibt sich aus den drei genannten Symptomen und steht für **A**ppetite, **R**umen activity und **D**efecation.

4.2.2 Labordiagnostik

Um beim Vorliegen der Hypocalcämie eine ätiologische Therapie einleiten zu können, muss neben der klinischen Diagnose zusätzlich eine kausale Diagnose gestellt werden (Bostedt, 1993). Biochemische Untersuchungen sind hier ein wichtiges Diagnostikum und helfen beim Ausschluss von Differentialdiagnosen (Bostedt, 1973; Gelfert und Staufenbiel, 1998). Auch wenn die Laborparameter Einflüssen wie der Rasse (Stämpfli und Ittig, 1982), Fütterung, Jahreszeit (Hofman et El Amrousi, 1971; Kalchreuter, 1985; Larsen et al., 2001), der Tageszeit (Stämpfli et al., 1980), und dem Trächtigkeitsstadium (Hofmann et El Amrousi, 1971) unterliegen, was bei der Interpretation der Befunde berücksichtigt werden muss, geben sie wichtige Hinweise zur Ursache der Erkrankung.

Je nach Elektrolythomöostasestörung werden unterschiedliche Gebärparesetypen differenziert, die entweder durch eine Verminderung des Calciumspiegels allein, des Calcium- und Phosphatspiegels oder zusätzlich einer Störung des Magnesiumspiegels gekennzeichnet sind und die klinisch nicht eindeutig voneinander zu differenzieren sind. Auch eine Kombination zwischen einer Hepatose und einer Elektrolythomöostasestörung führen zum Festliegen der Tiere und müssen als mögliche Differentialdiagnosen durch Blutparameter unterschieden werden (Bostedt,

1993). Zu dieser Schlussfolgerung führt auch die Studie von Stolla et al. (2000), die feststellten, dass sich klinische wie auch laboranalytische Befunde peripartal festliegender Kühe in den letzten 25 Jahren stark verändert haben. Die klinischen Symptome sind weitaus geringgradiger ausgeprägt als bei der klassischen Gebärparese bisher beobachtet, die Serumkonzentration an anorganischem Phosphat sei häufiger reduziert, während die Serumaktivität der Kreatinkinase deutlich erhöht erscheine. Es ist insofern bedeutend, mit Hilfe von Blutplasma-bestimmungen festzustellen, um welche Elektrolythomöostasestörung es sich im Einzelnen handelt.

Angaben über die Blutcalciumwerte normocalcämischer Kühe variieren in der Literatur (Houe et al., 2001). Als Referenzwert für normocalcämische Kühe geben Houe et al. (2001) 1 mmol/l ionisiertes Calcium an. Da ionisiertes Calcium etwa 50 % des Gesamtcalciums ausmacht, entspricht dieser Wert einem Gesamtcalciumwert von 2 mmol/l Calcium (Hove, 1986; Ballantine und Herbein, 1991). Kwart und Larsson geben für das Gesamtcalcium im Serum eine Spanne zwischen 2,19 mmol/l und 2,83 mmol/l an (Kwart und Larsson, 1987). Der Normalbereich für ionisiertes Kalzium liegt im Blutserum zwischen 1,06 mmol/l und 1,26 mmol/l (Kwart et al., 1982). Nach Bigras-Poulin und Tremblay (1998) weisen klinisch gesunde Kühe in der ersten Woche post partum einen Plasmacalciumwert von 2,03 mmol/l \pm 0,26 mmol/l auf. Nach Bostedt (1993) löst jedoch erst eine periphere Calciumkonzentration von < 1,5 mmol/l im Blut, die über einen Zeitraum von mindestens 10 Stunden besteht, eine Parese bzw. Paralyse aus.

Eine Phosphat-Bestimmung hat nach Zepperitz (1990) außer beim klinischen Bild des Festliegens ohne Störung des Sensoriums keine Aussagekraft. Stolla et al. (2000) gibt das Vorliegen dieser atypischen Gebärparese, bei dem lediglich ein Mangel an Phosphat vorliegt, mit 28,7 % der erkrankten Tiere an. Der Magnesium-Gehalt ist beim klassischen Bild der Gebärparese unverändert, bei der atypischen Form allerdings herabgesetzt.

Die Kreatinkinase sowie die Aktivitäten der Serumenzyme Sorbitdehydrogenase, Glutamatdehydrogenase sind bei festliegenden Tieren erhöht, während das Gesamtbilirubin und die Glukosekonzentration puerperal festliegender und puerperal gesunder Kühe annähernd gleich sind (Stolla et al., 2000).

4.3 Nachgeburtsverhaltung des Rindes

Es gibt kaum Veröffentlichungen über die Möglichkeiten der Diagnostik der Nachgeburtsverhaltung beim Rind.

4.3.1 Klinische Untersuchung

Die Diagnose Retentio secundinarum ist nach Grunert (1993) häufig bereits adspektorisch anhand aus der Vagina heraus hängender Nachgeburtsanteile zu stellen. Die betroffenen Tiere zeigen zudem eine aufgeschürzte Bauchdecke, einen gekrümmten Rücken und einen abgehaltenen Schwanz. Durch Einschleppung von Keimen in den Uterus führt eine Retentio secundinarum immer zu einer Entzündung des Endometriums (Grunert und Berchtold, 1999), welche sich zwischen dem 4. und 15. Tag post partum klinisch manifestiert. Dabei richten sich die Symptome nach dem Schweregrad der Infektion.

4.3.2 Vaginale Untersuchung

Bei der vaginalen Untersuchung sind deutliche Entzündungsreaktionen erkennbar. In leichten Fällen kommt es zu schokoladenfarbenem, leicht übelriechendem Ausfluss während bei hochgradiger Infektion zusätzlich zum dünnflüssigen stark übelriechenden Ausfluss auch eine Störung des Allgemeinbefindens vorliegt. Vor dem Schluss der Zervix können vaginal Nachgeburtsanteile ertastet werden.

4.3.3 Labordiagnostik

Abweichungen von normalen Östrogen- und Progesteron-Spiegeln sowie veränderte hormonelle Abläufe zum Zeitpunkt der Abkalbung deuten häufig auf die Entstehung einer Nachgeburtsverhaltung hin (Arthur und Bee, 1996). Derartige hormonelle Imbalancen konnten sowohl bei induzierten Frühgeburten als auch bei Nachgeburtsverhaltungen spontan gebärender Kühe nachgewiesen werden.

Bei Kühen mit Nachgeburtsverhaltung kann labordiagnostisch während der ersten 10 Tage post partum eine stark erniedrigte Leukozytenzahl nachgewiesen werden (Kudlac und Benysek, 1971; Bleul und Soribaj, 2001). Die niedrigsten Werte werden dabei am 2. Tag post partum erreicht. Diagnostische Aussagekraft habe dabei besonders die Bestimmung der Zahl der Lymphozyten, der stab- und

segmentkernigen Granulozyten sowie des Lymphozyten/Neutrophilen-Verhältnisses (Kudlac und Benysek, 1971). Die deutlichsten Veränderungen bei Kühen mit Nachgeburtshaltung treten bei den segmentkernigen Neutrophilen Granulozyten auf.

5 Material und Methoden

5.1 Material

Die Zusammenstellung der relevanten Veröffentlichungen erfolgte mit Hilfe digitaler Literaturdatenbanken, beziehungsweise den darauf zugreifenden Literatursuch-Portalen. Generell wurden nur Publikationen in die Primärlisten aufgenommen, die zwischen 1950 und dem 10. Juni 2009 veröffentlicht wurden und entweder in deutscher oder englischer Sprache verfasst sind. Dissertationen und Vorträge auf Kongressen wurden nicht berücksichtigt.

Entsprechend der zu untersuchenden Krankheitsbilder wurden drei Primärlisten gebildet. Genutzt wurden bei dieser Suchart das Suchportal PubMed, Medline, Google Scholar, die sogenannte VetCD sowie Med Pilot, welches auf die Datenbanken des Deutschen Institutes für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) zugreift. Es wurden aus dem Suchportal Med Pilot nur Artikel berücksichtigt, die kostenfrei aus dem Netz verfügbar sind.

Die Datenbanken PubMed/ Medline enthalten die Daten der U.S. National Library of Medicines (NLM), wobei Medline einen Bestandteil von PubMed darstellt. Als Datenbanken für biomedizinische Fächer legen sie ihren Schwerpunkt auf humanmedizinische und zahnmedizinische Themen. Sie enthalten Daten des Index Medicus, des International Nursing Index und die Zeitschriftendaten des Index to Dental Literature. Insgesamt werden mehr als 4.800 international erscheinende Fachzeitschriften ausgewertet. PubMed enthält zusätzlich Literaturhinweise, die zwischen 1950 und 1965 veröffentlicht wurden (Pub Med Overview).

Pub Med bietet durch die Verwendung von unterschiedlichen Zugangsbefehlen die Möglichkeit, spezielle Suchstrategien für die gezielte Literatursuche zu entwickeln. Die Datenbank MeSH wurde von der U.S. National Library of Medicine geschaffen, um mit Hilfe von kontrolliertem Vokabular Artikel für MEDLINE/PubMed zu indexieren (Sackett et al., 1999; Türp et al., 2003; Motschall et al., 2005; Katcher, 2006). Dieser Thesaurus medizinischer Schlagwörter und Titel, die sogenannten Medical Subject Headings, MeSH, wurde in dieser Arbeit ebenfalls verwendet, um relevante Artikel zu den verschiedenen Krankheitsbildern heraus zu filtern. Die sogenannten Booleschen Verknüpfungen „AND“ bzw. „OR“ können die Literatursuche erweitern oder

einschränken (Sackett, et al., 1999; Katcher, 2006) und wurden ebenfalls in die Suchstrategie einbezogen.

Das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information bietet den Zugriff auf etwa 70 Datenbanken, welche die Fachgebiete Medizin, Pharmakologie und Pharmazie, Toxikologie, Gesundheitswesen, Biologie, Biotechnologie/Genetik, Psychologie und Veterinärmedizin umfassen. Etwa ein Drittel dieser Datenbanken steht dem Nutzer über den sogenannten DIMDI-SmartSearch kostenfrei zur Verfügung. Ein Beispiel für eine Literaturdatenbank, die über das DIMDI-Suchportal abgerufen werden kann ist die Cochrane Datenbank. Sie enthält methodische Übersichtsarbeiten (Cochrane Database of Methodology Reviews) und stellt ein Register von Studien zur Methodik der Erstellung systematischer Übersichtsarbeiten dar.

Die bibliographische Datenbank VetCD beinhaltet Hinweise und entsprechende Abstracts der internationalen Fachliteratur für den gesamten Bereich der Veterinärmedizin und verwandte Fachgebiete. Inhaltliche Schwerpunkte sind unter anderem Protozoologie, Helminthologie, angewandte Entomologie, Toxikologie, Immunologie, Pharmakologie sowie das Fachgebiet der Biochemie. VetCD beinhaltet die Datenbanken Index Veterinarius, Veterinary Bulletin, Review of Medical and Veterinary Entomology, Review of Medical and Veterinary Mycology und Helminthological Abstracts und umfasst die Jahre 1973 bis 1997 (nach Angaben des Bibliotheksystems der Justus Liebig Universität Gießen). Hilfe bei der Literatursuche innerhalb dieser Datenbank bietet der „Database Guide“.

Als weitere Suchstrategie wurde das sogenannte Schneeballprinzip angewendet. Hierbei werden Literaturverzeichnisse von Dissertationen und von für die Thematik relevanten Zeitschriftenartikel, welche über die Suchportale Pub Med oder Medline gefunden wurden, durchsucht. Darüber hinaus konnte mit der von Pub Med angebotenen Suchfunktion „related articles“ und „author“ die Literaturliste vervollständigt werden.

Abschließend wurden die deutschsprachigen Zeitschriften Deutsche Tierärztliche Wochenschrift, Tierärztliche Praxis, Praktischer Tierarzt, Berliner/Münchener Tierärztliche Wochenschrift, Schweizer Archiv für Tierheilkunde, Wiener Tierärztliche Monatsschrift sowie die Tierärztliche Umschau manuell nach relevanten Publikationen der Jahre 1950 bis 2007 durchsucht.

5.1.1 Literatursuche zur Therapie der Ovarialzysten des Rindes

Um sämtliche relevanten Veröffentlichungen zum Thema der Therapie der Ovarialzyste des Rindes in den genannten Datenbanken zu finden, wurde mit Hilfe der MeSH-Database und MeSH-terms folgende Suchstrategie entwickelt und verwendet:

```
("Ovarian Cysts"[Mesh] OR ("Ovarian Cysts/therapy"[Mesh] OR "Ovarian Cysts/veterinary"[Mesh])) AND "Cattle"[Mesh]
```

```
("Ovarian Cysts/therapy"[Mesh] OR "Ovarian Cysts/veterinary"[Mesh]) AND "Cattle"[Mesh] NOT "prevention and control "[Subheading]
```

Mit Hilfe der von Pub Med angebotenen Suchfunktion „related articles“ konnte inhaltlich verwandte Literatur bezüglich ihrer Relevanz beurteilt werden. Die Entscheidung „relevant“ wurde anhand des Titels und/oder des Abstracts der jeweiligen Veröffentlichung getroffen. Des Weiteren erlaubte es eine entsprechende Suchfunktion des Suchportals Pub Med, Veröffentlichungen derjenigen Autoren zusammengetragen, die mindestens einen relevanten Artikel publizierten („author“).

5.1.2 Literatursuche zur Therapie der Hypocalcämie post partum des Rindes

Die verwendeten Suchbegriffe, die zur Erstellung der Literaturliste dienten, lauteten:

```
("Hypocalcemia"[Majr] OR ("Hypocalcemia/diet therapy"[Majr] OR "Hypocalcemia/drug therapy"[Majr] OR "Hypocalcemia/therapy"[Majr] OR "Hypocalcemia/veterinary"[Majr])) AND "Cattle"[Mesh] AND ("Postpartum Period"[Mesh] OR ("Postpartum Period/complications"[Mesh] OR "Postpartum Period/metabolism"[Mesh] OR "Postpartum Period/pathology"[Mesh]))
```

“Downer cow syndrome”

“Parturient hypocalcaemia” AND “cow” AND “treatment”

5.1.3 Literatursuche zur Therapie der Nachgeburtsverhaltung des Rindes

Die verwendeten Suchbegriffe lauteten:

```
"Placenta, Retained"[Mesh] OR ("Placenta, Retained/complications"[Mesh] OR "Placenta, Retained/therapy"[Mesh] OR "Placenta, Retained/veterinary"[Mesh])) AND "Cattle"[Mesh] NOT ("Endometritis"[Mesh] OR "Endometritis/veterinary"[Mesh])
```

5.2 Methoden

Um einen Überblick darüber zu erhalten, welche Qualität derzeitig verfügbare Veröffentlichungen zu den Themen Therapie der Ovarialzysten des Rindes, der Therapie der Hypocalcämie post partum des Rindes und der Therapie der Nachgeburtsverhaltung des Rindes besitzen, wurden die Veröffentlichungen in Studienarten eingestuft und der Hierarchie der Evidenzpyramide entsprechend bewertet (Cockcroft und Holmes, 2003; Greenhalgh, 2003).

Es wurde dabei zwischen systematischen Reviews (Studientyp A), nicht systematischen Reviews (Studientyp A2), Metaanalysen (Studientyp B), verblindeten, randomisierten, kontrollierten Studien (Studientyp C), randomisierten, kontrollierten Studien (Studientyp D), „anderen kontrollierten Studien“ (Studientyp E), Kohorten-Studien (Studientyp F), Fall-Kontroll-Studien (Studientyp G), Fall-Serien (Studientyp H), einzelnen Fallbeschreibungen (Studientyp I) sowie Expertenmeinungen/ Editorials/ Consensus Reports (Studientyp J) unterschieden. Veröffentlichungen, die nicht im Original einsehbar waren, oder die keinem der oben genannten Studientypen entsprachen, wurden automatisch dem Studientypen „nicht-einteilbar“ (Studientyp K) zugeordnet.

Die in Tabelle 6 dargestellten Kriterien wurden in Anlehnung an die Definitionen von Cockcroft und Holmes (2003) sowie Greenhalgh (2003) festgelegt, um die Artikel eindeutig zu den entsprechenden Studienarten und Evidenzstufen zuordnen zu können.

Tabelle 6: Kriterien zur Einteilung der Studientypen/ Studienarten

Studiendesign/Studienart	Kurz- bezeichnung	Kriterien
Systematischer Review	A	Zusammenfassung mehrerer Studien, Vorliegen eines objektiven, standardisierten Methodik-Konzeptes mit Angaben zu Zielen, Materialien und Methoden
Nicht-systematischer Review	A2	Zusammenfassung mehrerer Studien, narrativer Stil, kein standardisiertes Methodik-Konzept
Metaanalyse	B	Statistische Gesamtauswertung mehrerer Studien mit vergleichbarem Studiendesign, Darstellung der Ergebnisse mittels forest plot, die Konfidenzintervalle und Odds Ratio der einzelnen Studien und der Gesamtanalyse darstellen
Verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie	C	Prospektiv geplante Studie mit Interventions- und Kontrollgruppe; Kontrollgruppe erhält entweder ein Placebo oder ein anderes Medikament; randomisierte Zuteilung der Tiere zu den Gruppen, doppelt verblindeter Versuchsansatz

Studiendesign/Studienart	Kurz- bezeichnung	Kriterien
Randomisierte, kontrollierte Studie	D	Prospektiv geplante Studie mit Interventions- und Kontrollgruppe; Kontrollgruppe erhält entweder ein Placebo oder ein anderes Medikament; randomisierte oder zumindest alternierende Zuteilung der Tiere zu den Gruppen, keine Verblindung
„Andere kontrollierte Studie“	E	Prospektiv geplante Studie mit Interventions- und Kontrollgruppe; Kontrollgruppe erhält entweder ein Placebo oder ein anderes Medikament; keine Aussage über die Verteilung der Tiere auf die einzelnen Gruppen
Kohorten-Studie	F	Retrospektive Studie mit ein oder zwei Gruppen, die einem Faktoren exponiert waren, lange Nachbeobachtungszeit
Fall-Kontroll-Studie	G	Studie mit zwei Gruppen, Gruppe 1 zeigt das Krankheitsbild, Gruppe 2 dient als klinisch gesunde Kontrolle; Retrospektive Datenauswertung (meist) zur Erhebung der Ätiologie der Krankheit
Fallserie	H	Narrativer Bericht über mehrere Einzelfälle, eventuell Zusammenfassung der Daten

Studiendesign/Studienart	Kurz- bezeichnung	Kriterien
Einzelfallbeschreibungen	I	Narrativer Bericht über einen einzelnen Krankheitsfall (eines Rindes) sowie die gewählte therapeutische Intervention und das „Outcome“
Expertenmeinungen, Editorials, Consensus Reports	J	Veröffentlichungen, die Therapieformen propagieren, ohne „Beweise“ über die Wirksamkeit bestimmter Intervention oder Dosierungen anzuführen; keine Bezugnahme auf klinische Studien, Lehrbuch-ähnlicher Stil

Um die Korrektheit der Einteilung der Veröffentlichungen zu sichern, wurde in einem Peer Review-Verfahren eine Kontrolle von zwei zusätzlichen, unabhängigen Gutachtern vorgenommen. Bei Abweichungen der Einteilungen wurde die entsprechende Veröffentlichung erneut bewertet und endgültig einem Studientypen zugeordnet. Das Ausmaß an Fehleinteilungen durch die Peer Reviewer wurde mit Hilfe eines Makros statistisch berechnet.

Nach Einteilung der Publikationen in Studientypen beziehungsweise indirekt in Evidenzstufen erfolgte darüber hinaus eine Bewertung derjenigen Studien, die in die Studientypen C bis E eingeteilt worden waren. Publikationen, die dem Studientyp F bis J zugeteilt werden konnten, wurden nicht detaillierter auf Qualitätskriterien hin untersucht. Die Begründung liegt darin, dass Kohorten-Studien und Fall-Kontroll-Studien (Studientyp F und G) nicht für Therapiestudien zu nutzen sind. Fallserien und Einzelfallbeschreibungen (Studientyp H und I) sowie Expertenmeinungen, Editorials und Consensus Reports (Studientyp J) besitzen keine Kontrollgruppe und weisen eine hohe Tendenz zu Bias und keine statistische Validität auf. Studientypen A, A2 und B wurden ebenfalls nicht mit den Therapiestudien C, D und E verglichen, da sie selber Studienergebnisse zusammenfassen. Diese Studientypen wurden erst später erneut in die Auswertung der verfügbaren Literatur mit einbezogen.

Die weitere Untersuchung der Studientypen C, D und E befasste sich mit der Qualität des Studienaufbaus und der Qualität der jeweiligen Studiendurchführung sowie Studienaushwertung. Es wurde geprüft, ob die jeweiligen Publikationen bestimmte Kriterien erfüllen, die unter anderem von der European Agency for the Evaluation of Medical Products in Form unterschiedlicher Richtlinien als Veterinarian-Good-Clinical-Practice-Methoden gefordert werden. Zu den geprüften Qualitätskriterien gehörten das gewählte Studiendesign, die Angabe der Probandenzahl, die Rasse sowie das Alter der in der Studie verwendeten Tiere. Darüber hinaus wurde nach Angaben über Einschlusskriterien der Tiere in die jeweilige Studie geforscht. Es wurde festgehalten, ob eine Kontrollgruppe in die Studie aufgenommen wurde und ob bei dem Vorhandensein einer solchen eine Randomisierung und/oder eine Verblindung stattgefunden haben. Therapeutische Verfahren beziehungsweise Dosierungen sowie der Therapieerfolg sollten klar beschrieben sein.

Abschließend wurde der Versuch unternommen, die Ergebnisse der verblindeten randomisierten, kontrollierten Studien und der randomisierten, kontrollierten Studien statistisch zusammenzufassen. Dazu wurde ein Kriterienkatalog zum Einschluss geeigneter Studien in eine mögliche Metaanalyse erarbeitet, welcher sich am Cochrane Handbook 5.0.1. (2008) orientiert.

5.3 Untersuchung nach Kriterien zum generellen Einschluss der Studien in eine Metaanalyse

Voraussetzung für die Aufnahme der Studien in den Pool derer, die statistisch zusammengefasst werden sollten, war zunächst die inhaltliche Vergleichbarkeit. Therapieansätze mussten sich entsprechen oder ähneln. Es wurden nur verblindete, randomisierte, kontrollierte Studien (Studientyp C) und randomisierte, kontrollierte Studien (Studientyp D) einbezogen. Eine einfache Zuordnung der Tiere wurde hierbei als ausreichend angesehen. Ein weiteres Kriterium für den Einschluss einer Studie in die Metaanalyse war das verwendete Tiermaterial. Eine Angabe über die Altersgruppe der Tiere sowie eine Beschreibung der Diagnosestellung der vorliegenden Krankheit musste vorliegen. Sowohl die therapeutische als auch die Kontrollintervention musste beschrieben sein. Dabei sollten Angaben über die Dosierung, Frequenz der Applikation und Dauer der Intervention insgesamt erfolgen.

Als Therapieerfolg bei der Behandlung der Ovarialzysten des Rindes wurden das Verschwinden der Zyste oder der Zysten am Ovar nach Beendigung der Interventionen und das Einsetzen eines normalen Zyklus mit folgender Trächtigkeit gewertet. Die Therapie der Hypocalcämie post partum wurde als erfolgreich eingestuft, wenn die Tiere klinisch symptomfrei waren und die Serumwerte sich im Referenzbereich befanden. Das Krankheitsbild der Nachgeburtshaltung galt als geheilt, wenn die Tiere klinisch unauffällig waren und keinerlei Ausfluss aus der Vulva nachzuweisen war.

6 Ergebnisse

6.1 Zeitliche und sprachliche Verteilung der relevanten Literatur

6.1.1 Literaturliste Therapie der Ovarialzysten des Rindes

Es wurden 260 relevante Veröffentlichungen gefunden. Die Abbildung 4 zeigt die Jahrgangsverteilung der Publikationen innerhalb des gewählten Zeitraumes von 1950 bis zum 10. Juni 2009. Im Jahr 1977 wurden die meisten, nämlich 17 Artikel publiziert. Die prozentuale Verteilung der Publikationshäufigkeit der Artikel zum Thema Therapie der Ovarialzyste des Rindes in Jahrzehnten betrachtet wird in Abbildung 5 gezeigt. Dabei fällt auf, dass die meisten Untersuchungen in den 70er Jahren veröffentlicht wurden. Die in die Primärlisten aufgenommenen Zeitschriftenartikel sind darüber hinaus häufiger in englischer Sprache verfasst als in deutscher Sprache (Abbildung 6).

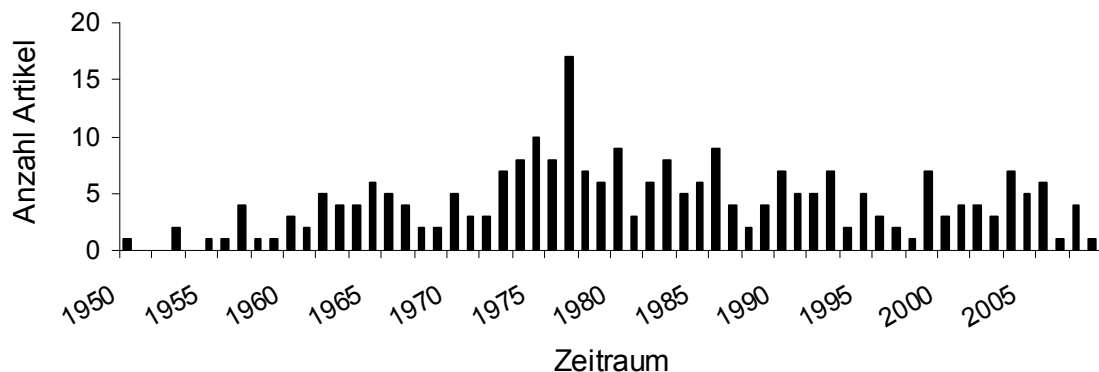


Abbildung 4: Verteilung veterinärmedizinischer Artikel, die sich mit der Therapie der Ovarialzyste beim Rind befassen, auf die Jahre 1950 bis 10. Juni 2009 (n = 260)

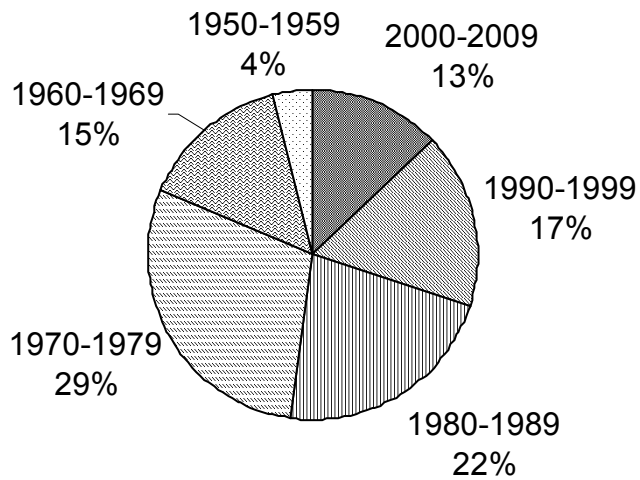


Abbildung 5: Prozentuale Verteilung der Publikationen zum Thema Therapie der Ovarialzysten des Rindes eingeteilt in Jahrzehnte (n = 260)

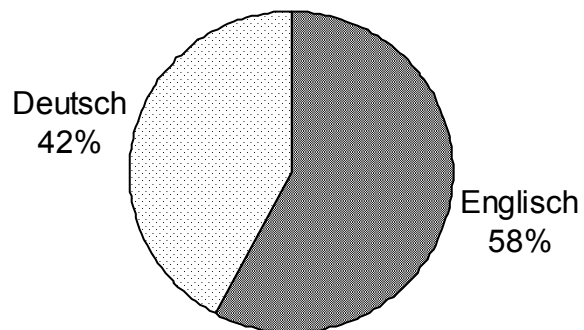


Abbildung 6: Verhältnis englisch- zu deutschsprachigen Artikeln zum Thema Therapie der Ovarialzysten des Rindes (n = 260)

6.1.2 Literaturliste Therapie der Hypocalcämie post partum des Rindes

Es wurden 87 Artikeln als relevant eingestuft. Im Jahr 1975 wurden die meisten relevanten Arbeiten veröffentlicht (Abbildung 7). Die prozentuale Verteilung der

Publikationszeiträume der Artikel in den einzelnen Jahrzehnten zeigt ein Maximum der Publikationen zwischen 1970 und 1979 (Abbildung 8). Der Anteil englischsprachiger Veröffentlichungen ist höher als der Anteil deutschsprachiger Veröffentlichungen (Abbildung 9).

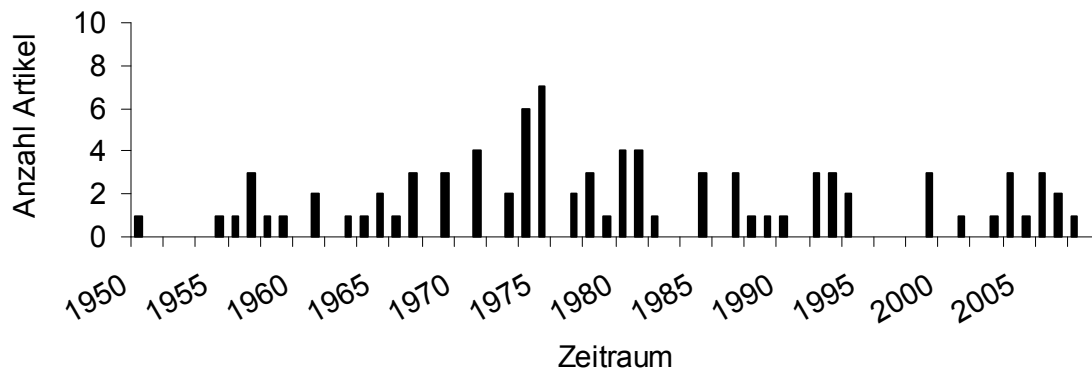


Abbildung 7: Verteilung veterinärmedizinischer Artikel, die sich mit dem Thema Therapie der Hypocalcämie post partum des Rindes befassen, auf die Jahre 1950 bis 10. Juni 2009 (n = 87)

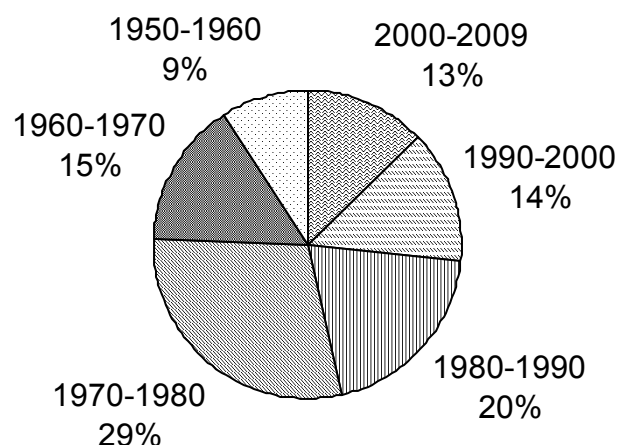


Abbildung 8: Prozentuale Verteilung der Publikationen zum Thema Therapie der Hypocalcämie post partum des Rindes in den entsprechenden Jahrzehnten (n = 87)

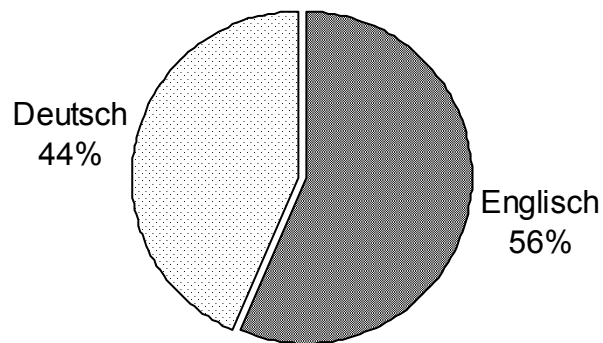


Abbildung 9: Verhältnis englisch- zu deutschsprachiger Artikel zum Thema Therapie der Hypocalcämie post partum des Rindes (n = 87)

6.1.3 Literaturliste Therapie der Nachgeburtsverhaltung des Rindes

Es wurden 92 relevante Artikel gefunden, dabei wurden im Jahr 1985 die meisten Artikel (n = 5) veröffentlicht (Abbildung 10). Die Publikationshäufigkeit der jeweils relevanten Zeitschriftenartikel ist in den 50er und 80er Jahren am größten (Abbildung 11). Unter den Artikeln zur Therapie der Nachgeburtsverhaltung des Rindes befinden sich gleich viele Veröffentlichungen in deutscher wie in englischer Sprache (Abbildung 12).

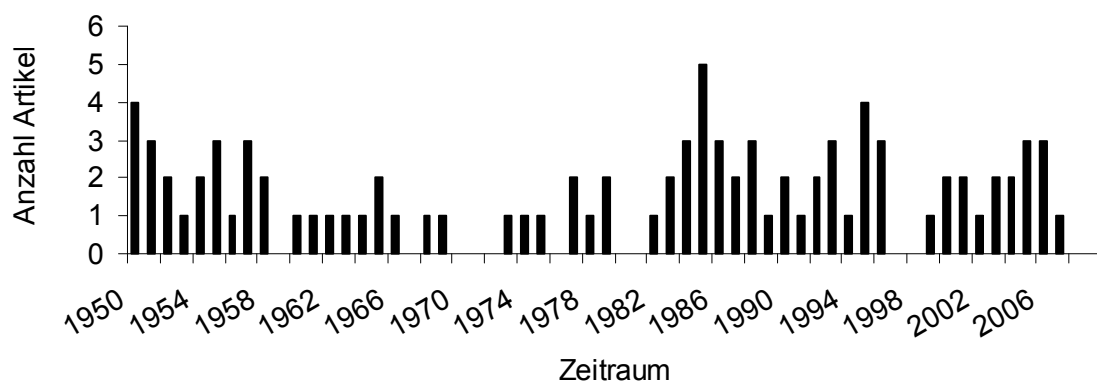


Abbildung 10: Verteilung veterinärmedizinischer Artikel, die sich mit der Therapie der Nachgeburtsverhaltung des Rindes befassen, auf die Jahre 1950 bis 2008 (n = 92)

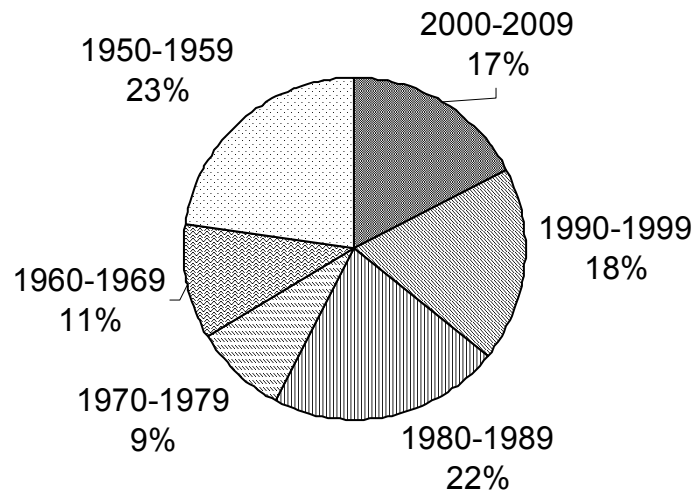


Abbildung 11: Prozentuale Verteilung der Publikationen zum Thema Therapie der Nachgeburtsverhaltung des Rindes in den entsprechenden Zeiträumen (n = 92)

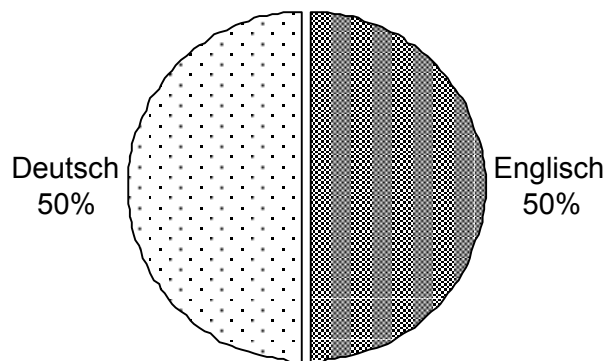


Abbildung 12: Verhältnis englisch- zu deutschsprachigen Artikeln zum Thema Therapie der Nachgeburtsverhaltung des Rindes (n = 92)

6.2 Einteilung der Veröffentlichungen in Studientypen

6.2.1 Bewertungen der Studientypen durch Peer-Reviewer und Analyse der Fehleinteilungen

Die Veröffentlichungen wurden anhand von insgesamt drei unabhängigen Peer-Reviewern entsprechend des vorgegebenen Kriterienkatalogs in Studientypen unterteilt. Trotz dieser einheitlichen Bewertungsgrundlage wurde eine Vielzahl von Abweichungen bezüglich der Einteilung der einzelnen Artikel beobachtet. Es wurde errechnet, welche Art von Fehleinteilungen vorgekommen sind.

Bei den Studien zum Thema der Therapie der Ovarialzysten des Rindes wurden unterschiedliche Fehleinschätzungen gemacht (Tabelle 7). Es wurden 100 % der als systematischer Review eingeteilten Veröffentlichungen als solche erkannt. 66,7 % der nicht systematischen Reviews wurden erkannt, 10,3 % wurden jedoch fälschlicherweise als systematischer Review und 20,5 % als Expertenmeinung/ Editorials/ Consensus Reports und in 2,6 % der Fälle als „andere kontrollierte Studie“ bezeichnet. Zum Thema Therapie der Ovarialzysten des Rindes wurde korrekter Weise keine Metaanalyse gefunden. Es wurden 100 % der verblindeten, randomisierten, kontrollierten Studien durch die Gutachter erkannt. 75,3 % der randomisierten, kontrollierten Studien wurden korrekt erfasst, in 22,2 % beziehungsweise 2,5 % der Fälle kam es zu einer Verwechslung mit so genannten „anderen kontrollierten Studien“ beziehungsweise Fall-Kontroll-Studien. 90,5 % der „anderen kontrollierten Studien“ wurden als solche erkannt. Dennoch fallen bei diesem Studientyp häufig Fehleinteilungen in unterschiedliche Studientypen auf. So wurden Studien mit dem systematischen Review (0,7 %), dem nicht-systematischen Review (0,7 %), randomisierten, kontrollierten Studien (1,5 %), Kohortenstudien (2,9 %), Fall-Kontroll-Studien (0,7 %) oder Expertenmeinung/ Editorials/ Consensus Report (2,2 %) verwechselt. Weitere 0,7 % wurden als nicht einteilbar eingestuft. 100 % der Kohortenstudien wurden korrekt eingeteilt. Darüber hinaus wurden 100 % der Fall-Kontroll-Studien als solche erkannt. Ganz anders verhält es sich mit dem Studientyp „Fallserie“. Hier wurden nur 56,0 % der Arbeiten korrekt erfasst. Es kam zu Verwechslungen mit systematischen Reviews (1,2 %), „anderen kontrollierten Studien“ (4,8 %), Kohortenstudien (23,8 %), Einzelfallbeschreibungen (2,4 %) und Expertenmeinungen/ Editorials/ Consensus Reports (11,9 %). Einzelfallbeschreibungen wurden zu 77,8 % durch die drei Gutachter erkannt. In 3,7 % der

Fälle wurden die Studien fälschlicherweise als Fallserien eingestuft, in weiteren 3,7 % als Expertenmeinungen/ Editorials/ Consensus Reports und in 14,8 % wurde keine Einteilung vorgenommen. Weiterhin wurden 95,3 % der Expertenmeinungen/ Editorials/ Consensus Reports korrekt eingestuft. Lediglich 1,3 % der Studien wurde als nicht-systematischer Review, als Kohortenstudie oder als nicht einteilbar angesehen. In 0,7 % der Veröffentlichungen wurde der Studientyp den „anderen kontrollierten Studien“ zugeordnet. Abschließend wurden 92,2 % der als nicht einteilbar bewerteten Studien von den Gutachtern erkannt. 7,8 % dieser Studien wurden jedoch fehlerhaft dem nicht-systematischen Review zugeordnet.

Tabelle 7: Häufigkeit der Verwechslungen zwischen Studientypen im

Themenbereich Therapie der Ovarialzysten beim Rind (n = 260);

A = systematischer Review, A2 = nicht-systematischer Review,

B = Metaanalyse, C = verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie,

D = randomisierte, kontrollierte Studie, E = „andere kontrollierte Studie“,

F = Kohorten-Studie, G = Fall-Kontroll-Studie, H = Fallserie,

I = Einzelfallbeschreibungen, J = Expertenmeinungen/ Editorials/

Consensus Reports, K = nicht einteilbar; alle Angaben in Prozent

Korrektur %	Einteilung %												
	Symbol	A	A2	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
A	100												
A2	10,3	66,7					2,6					20,5	
B				0,0									
C					100								
D						75,3	22,2		2,5				
E	0,7	0,7				1,5	90,5	2,9	0,7			2,2	0,7
F								100					
G									100				
H	1,2						4,8	23,8		56,0	2,4	11,9	
I										3,7	77,8	3,7	14,8
J			1,3				0,7	1,3				95,3	1,3
K			7,8										92,2

Die Einteilung der Veröffentlichungen zum Thema Therapie der Hypocalcämie post partum des Rindes in die jeweiligen Studienarten zeigte folgende Diskrepanzen: Es wurden keine systematischen Reviews, Metaanalysen oder Fall-Kontroll-Studien

gefunden. Es wurden 66,7 % der nicht-systematischen Reviews durch die drei unabhängigen Gutachter erkannt. 33,3 % wurden fälschlicherweise dem Studientyp Expertenmeinungen/ Editorials/ Consensus Reports zugeteilt. Ähnlich verhält es sich mit den verblindeten, randomisierten, kontrollierten Studien zum Thema Therapie der Hypocalcämie post partum des Rindes. 66,7 % wurden korrekt erfasst, während 33,3 % fälschlicherweise als Fallserien bezeichnet wurden. Darüber hinaus wurden 91,7 % der randomisierten, kontrollierten Studien zum Studientyp korrekt zugeteilt. 5,6 % dieser Studien wurden als „andere kontrollierte Studien“ beziehungsweise 2,8 % als Fallserien gewertet. Darüber hinaus wurden 75,4 % der „anderen kontrollierten Studien“ von den Gutachtern korrekt zugeordnet. Eine Verwechslung mit verblindeten, randomisierten, kontrollierten Studien lag jedoch in 3,5 % der Fälle vor und in 5,3 % konnte eine Verwechslung mit Kohortenstudien, in 3,5 % mit Fall-Kontroll-Studien beziehungsweise in 12,3 % mit Fallserien festgestellt werden. 66,7 % der Kohortenstudien wurden als solche eingeteilt. In 33,3 % wurde eine fehlerhafte Einteilung zum Studientyp „andere kontrollierte Studie“ vorgenommen. In 72,5 % der Fallserien wurden durch die Gutachter korrekt erfasst. Fehlerhafte Zuordnungen gab es hier zu „anderen kontrollierten Studien“ (9,8 %), Einzelfallbeschreibungen (2,9 %), Expertenmeinungen/ Editorials/ Consensus Reports (9,8 %) und als nicht einteilbar gewertete Studien (5,9 %). Studien, die zu dem Studientyp der Einzelfallbeschreibungen gehören, wurden in 83,3 % richtig erkannt. In 16,7 % der Studien kam es zur fehlerhaften Zuordnung zum Studientyp Expertenmeinungen/ Editorials/ Consensus Reports. 87,7 % der Studien, die als Expertenmeinungen/ Editorials/ Consensus Reports deklariert wurden, wurden durch die Gutachter korrekt erkannt. Doch auch hier gab es Fehleinteilungen zu unterschiedlichen Studientypen. So wurden 1,2 % der Studien fälschlicherweise als „andere kontrollierte Studien“ bezeichnet, 1,2 % wurden den Fallserien zugeordnet, 7,4 % der Veröffentlichungen wurden als Einzelfallbeschreibungen deklariert und 2,5 % konnten durch die Gutachter nicht eingeteilt werden. Abschließend wurden 66,7 % der als nicht einteilbar eingestuften Studien korrekt erfasst. 33,3 % der Studien wurden hingegen zum Studientyp der Expertenmeinungen/ Editorials/ Consensus Reports zugeteilt (Tabelle 8).

Tabelle 8: Häufigkeit der Verwechslungen zwischen Studientypen im Themenbereich Therapie der Hypocalcämie beim Rind (n = 87);
A = systematischer Review, A2 = nicht-systematischer Review,
B = Metaanalyse, C = verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie,
D = randomisierte, kontrollierte Studie, E = „andere kontrollierte Studie“,
F = Kohorten-Studie, G = Fall-Kontroll-Studie, H = Fallserie,
I = Einzelfallbeschreibungen, J = Expertenmeinungen/ Editorials/
Consensus Reports, K = nicht einteilbar; alle Angaben in Prozent

		Einteilung %												
		Symbol	A	A2	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
Korrektur %	A	0,0												
	A2		66,7										33,3	
	B			0,0										
	C				66,7						33,3			
	D					91,7	5,6				2,8			
	E				3,5		75,4	5,3	3,5	12,3				
	F						33,3	66,7						
	G								0,0					
	H							9,8			72,5	2,9	9,8	5,9
	I											83,3	16,7	
	J							1,2			1,2	7,4	87,7	2,5
	K												33,3	66,7

Die Einteilung der Veröffentlichungen zum Thema Therapie der Nachgeburtshaltung des Rindes in Studienarten zeigte folgende Übereinstimmungen und Fehleinschätzungen durch die Peer Reviewer: Es wurden weder systematische Reviews, Metaanalysen, Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien noch Einzelfallbeschreibungen zum Thema Therapie der Nachgeburtshaltung des Rindes gefunden. 91,7 % der nicht-systematischen Reviews wurden durch die Gutachter korrekt erfasst, 8,3 % wurden jedoch fälschlicherweise als systematischer Review gewertet. 77,8 % der verblindeten, randomisierten, kontrollierten Studien wurden korrekt erfasst, 22,2 % dieser Studien wurden jedoch als randomisierte, kontrollierte Studie eingestuft. 84,1 % der randomisierten, kontrollierten Studien wurden durch die Gutachter korrekt bestimmt. Es kam zu Verwechslungen mit „andere kontrollierte Studie“ (12,7 %) sowie Fallserie (3,2 %). Darüber hinaus wurden 63,9 % der „anderen kontrollierten Studien“ korrekt eingeteilt. Eine fehlerhafte

Zuordnung erfolgte zu den Studientypen randomisierte, kontrollierte Studie (13,9 %), Kohortenstudie (5,6 %), Fallserie (11,1 %) sowie Expertenmeinungen/ Editorials/ Consensus Reports (5,6 %). Der Studientyp Fallserie wurde durch die Gutachter in nur 57,3 % der Fälle korrekt erkannt. Es kam zu Verwechslungen mit nicht-systematischen Reviews (2,7 %), randomisierten, kontrollierten Studien (2,7 %), „anderen kontrollierten Studien“ (1,3 %), Fall-Kontroll-Studien (2,7 %) sowie Expertenmeinungen/ Editorials/ Consensus Reports (26,7 %). 6,7 % der Veröffentlichungen wurden als nicht einteilbar eingestuft. Des Weiteren wurden durch die drei Gutachter 88,2 % der Expertenmeinungen/ Editorials/ Consensus Reports korrekt zu ihrem Studientyp zugeordnet. Lediglich 11,8 % der Veröffentlichungen wurden hier fälschlicherweise als Fallserien bezeichnet. Abschließend wurden von den als nicht einteilbar eingestuften Publikationen 75,0 % korrekt eingeteilt. 3,6 % der Studien wurden jedoch als Fallserie, 3,6 % als Einzelfallbeschreibungen und weitere 17,9 % als Expertenmeinungen/ Editorials/ Consensus Reports deklariert (Tabelle 9).

Tabelle 9: Therapie der Nachgeburtsverhaltung beim Rind (n = 92);

A = systematischer Review, A2 = nicht-systematischer Review,
 B = Metaanalyse, C = verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie,
 D = randomisierte, kontrollierte Studie, E = „andere kontrollierte Studie“,
 F = Kohorten-Studie, G = Fall-Kontroll-Studie, H = Fallserie,
 I = Einzelfallbeschreibungen, J = Expertenmeinungen/ Editorials/
 Consensus Reports, K = nicht einteilbar; alle Angaben in Prozent

	Einteilung %												
	Symbol	A	A2	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
Korrektur %	A	0,0											
	A2	8,3	91,7										
	B			0,0									
	C				77,8	22,2							
	D					84,1	12,7			3,2			
	E					13,9	63,9	5,6		11,1			5,6
	F							0,0					
	G								0,0				
	H		2,7			2,7	1,3		2,7	57,3		26,7	6,7
	I										0,0		
	J									11,8		88,2	
	K									3,6	3,6	17,9	75,0

6.2.2 Endgültige Verteilung der Studientypen

Veröffentlichungen, die nicht eindeutig durch alle drei Gutachter einem bestimmten Studientyp zugeordnet werden konnten, wurden ein weiteres Mal bewertet. Daraus ergab sich eine endgültige Verteilung der Studienarten zu den Veröffentlichungen der Therapie der Ovarialzysten, der Therapie der Hypocalcämie post partum und der Nachgeburtsverhaltung des Rindes (Tabellen 10, 11, 12).

Tabelle 10: Einteilung der Literatur nach Studientyp: Therapie der Ovarialzysten des Rindes (n = 260)

Studientyp	Anzahl der Veröffentlichungen	Relative Häufigkeit bezogen auf die Gesamtzahl der Artikel zu diesem Thema (%)
Systematischer Review	3	1
Nicht-systematischer Review	13	5
Metaanalyse	0	0
Verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie	5	2
Randomisierte, kontrollierte Studie	28	11
„Andere kontrollierte Studie“	94	36
Kohortenstudie	13	5
Fall-Kontroll-Studie	1	0
Fallserien	28	11
Einzelne Fallbeschreibungen	9	3
Expertenmeinungen, Editorials, Consensus-Reports	50	19
Keine Einteilung möglich	17	7

Tabelle 11: Einteilung der Literatur nach Studientyp zum Thema der Therapie der Hypocalcämie post partum des Rindes (n = 87)

Studientyp	Anzahl der Veröffentlichungen	Relative Häufigkeit bezogen auf die Gesamtzahl der Artikel zu diesem Thema (%)
Systematischer Review	0	0
Nicht-systematischer Review	1	1
Metaanalyse	0	0
Verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie	2	2
Randomisierte, kontrollierte Studie	12	14
„Andere kontrollierte Studie“	22	25
Kohortenstudie	1	1
Fall-Kontroll-Studie	0	0
Fallserien	17	20
Einzelne Fallbeschreibungen	2	2
Experten-Meinungen, Editorials, Consensus-Reports	28	33
Keine Einteilung möglich	2	2

Tabelle 12: Einteilung der Literatur nach Studientyp zum Thema der Therapie der Nachgeburtsverhaltung des Rindes (n = 92)

Studientyp	Anzahl der Veröffentlichungen	Relative Häufigkeit bezogen auf die Gesamtzahl der Artikel zu diesem Thema (%)
Systematischer Review	0	0
Nicht-systematischer Review	4	4
Metaanalyse	0	0
Verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie	3	3
Randomisierte, kontrollierte Studie	21	23
„Andere kontrollierte Studie“	12	13
Kohortenstudie	0	0
Fall-Kontroll-Studie	0	0
Fallserien	25	28

Studientyp	Anzahl der Veröffentlichungen	Relative Häufigkeit bezogen auf die Gesamtzahl der Artikel zu diesem Thema (%)
Einzelne Fallbeschreibungen	0	0
Experten-Meinungen, Editorials, Consensus-Reports	17	18
Keine Einteilung möglich	10	11

6.3 Auswertung der Studienqualität der Publikationen der Studientypen verblindeten, randomisierten, kontrollierten Studien, der randomisierten, kontrollierten Studien und der „anderen kontrollierten Studien“

Da für Therapiestudien der Vergleich zweier Patientengruppen essentiell ist, wurden im weiteren Verlauf dieser Arbeit lediglich die als Studientypen „andere kontrollierte Studie“ (E), randomisierte, kontrollierte Studie (D) und verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie (C) eingeteilten Veröffentlichungen untersucht und bewertet. Einen tabellarischen Überblick über diese Ergebnisse bieten die Tabellen Nummer 13, 14, 15, 16, 17 und 18. Später wurden auch sekundäre Studien, also systematische Reviews, nicht-systematische Reviews sowie (wenn vorhanden) Metaanalysen untersucht.

6.3.1 Auswertung einzelner Qualitätskriterien (Anzahl der Tiere, Rasse, Alter, Einschlusskriterien, Kontrollgruppe, Randomisierung, Verblindung, Therapie, Therapieerfolg)

Die Auswertung der Studien zur Therapie der Ovarialzysten des Rindes (Tabellen 13 und 14) ergab, dass im Durchschnitt 154 Kühe in die jeweiligen Studien aufgenommen wurden. Die Spanne reichte von einer Studienpopulation von 4 bis maximal 1.764 Tieren. In 2,4 % der Studien wurde keine Angabe zur Zahl der aufgenommenen Tiere gemacht. Bezüglich der Rassen wurden in 23,0 % der Fälle keine Informationen veröffentlicht. Die am häufigsten eingesetzte Rasse waren Holstein Friesian (20,6 %). In 6,4 % der ausgewerteten Studien wurden Fleckviehrinder eingesetzt. In 15,0 % der Fälle wurde als Rasse lediglich der allgemeine Begriff „Milchkuh“ verwendet. Darüber hinaus wurden in 23,8 % der Fälle mehrere Rassen und Kreuzungen als Versuchstiere genannt.

In 54,8 % der untersuchten Studien wurden keine Daten über das Alter der Kühe gefunden. In 3,2 % der Studien wurde lediglich die Aussage „primipar“, „multipar“ bzw. „Färse“ getroffen. In 4,0 % der Studien wurden Laktationen als Altersangabe verwendet. Eine Eingrenzung des Alters der Kühe auf eine Zeitspanne hingegen wurde in 32,5 % der Studien vorgenommen.

Als Einschlusskriterien, die die Kühe zur Aufnahme in eine Studie erfüllen mussten, wurde zu 44,0 % die rektale Diagnose der Erkrankung verwendet. In 5,5 % der Studien wurde lediglich das klinische Bild als Kriterium zur Aufnahme der Kühe verwendet und in 21,3 % der Fälle wurden mehrere Methoden angewandt, um die Diagnose Ovarialzysten stellen zu können. Eine ultrasonografische Diagnose wurde in 8,7 % der Veröffentlichungen gestellt. Mit Hilfe einer Progesteronbestimmung in Kombination mit der rektalen Untersuchung wurden 7,9 % der Tiere in die jeweilige Studie aufgenommen. Lediglich in 12,6 % der Studien wurden keine Angaben über vor der Durchführung der Studie festgelegte Einschlusskriterien gemacht.

In 91,3 % der Studien zum Thema Therapie der Ovarialzysten des Rindes gab es eine Kontrollgruppe. Nur in 3 Studien (2,4 %) wurde keine Angabe über eine Kontrollgruppe gemacht. Weiterhin wurden in 72,4 % der Studien sowohl in die Therapie- als auch in die Kontrollgruppe nur kranke Tiere aufgenommen. Dies entspricht 79,3 % der Studien mit Kontrollgruppe. In 7,9 % der Fälle wurden kranke und gesunde Tiere miteinander verglichen, in 7,9 % aller Studien wurden nur gesunde Tiere eingesetzt. Keine Angaben zum Gesundheitszustand der Versuchskühe fanden sich in 8,7 % der Veröffentlichungen. Eine Studie befasste sich präklinisch mit dem Thema der Therapie der Ovarialzysten des Rindes und darüber hinaus stellte eine Studie lediglich ein theoretisches Modell dar. Die Therapiestudien zum Ovarialzystensyndrom des Rindes wiesen in 26,8 % zumindest eine einfache Randomisierung auf, in 3,9 % wurde eine Verblindung durchgeführt.

Die Auswertung der Studien zur Therapie der Hypocalcämie post partum des Rindes (Tabellen 15 und 16) ergab, dass im Durchschnitt 164 Kühe in die jeweilige Studie aufgenommen wurden. Es wurde nur in zwei Veröffentlichungen keine Angabe zur Anzahl der Versuchstiere gemacht. Die kleinste Stichprobengröße lag bei 6 Tieren, der Maximalwert betrug 1.183 Tiere.

Die veröffentlichten Studien nannten in 41,7 % der Studien keine Rassenzugehörigkeit der Versuchstiere. Am häufigsten wurden mehrere unterschiedliche

Kuhrassen eingesetzt (25,0 %). In 11,1 % der Fälle wurde die Rasse Holstein verwendet, in 5,6 % wurden Fleckviehkühe, in 8,3 % Rot/Schwarzbunte Kühe eingesetzt. In 2,8 % der Studien wurde als Rasse lediglich die Angabe Milchkuh gemacht. Unterschiedliche Rassen wurden in 25,0 % der Studien genutzt.

In 41,7 % der untersuchten Studien wurden keine Angaben zum Alter der verwendeten Kühe getroffen. Stattdessen wurde in 11,1 % die Anzahl der Laktationen angegeben und in 47,2 % wurden zum Alter der Tiere entweder Durchschnittswerte oder Jahresspannen genannt. Dabei war das jüngste Tiere 2 Jahre, das älteste Tier 14 Jahre alt. Als Einschlusskriterien wurde zu 75,0 % die klinische Diagnose der Erkrankung verwendet. In 8,3 % der Veröffentlichungen wurden sowohl die klinische Diagnose als auch Laborparameter verwendet, um die Erkrankung der Tiere nachzuweisen. In 16,7 % der Studien wurden jedoch keinerlei Angaben über vor Durchführung der Studie festgelegte Einschlusskriterien gemacht. In 8,3 % der Studien zum Thema Therapie der Hypocalcämie post partum des Rindes gab es keine Kontrollgruppe. In 55,6 % der Studien wurden sowohl in die Therapie- als auch in die Kontrollgruppe nur kranke Tiere aufgenommen, dies entspricht 64,5 % der Studien mit Kontrollgruppe. In 22,2 % der Fälle wurden kranke und gesunde Tiere miteinander verglichen. Nur in zwei Studien (5,6 %) wurde keine Angabe über eine Kontrollgruppe gemacht. Die Therapiestudien wiesen in 33,3 % zumindest eine einfache Randomisierung auf, allerdings nur in 8,3 % eine Verblindung.

Die Auswertung der Studien zur Therapie der Nachgeburtshaltung (Tabellen 17 und 18) ergab, dass im Durchschnitt 278 Kühe in die jeweilige Studie aufgenommen wurden. In einer Studie wurde keine Angabe bezüglich der Stichprobengröße vorgenommen. Die Spanne der Studienpopulationsgrößen reichte von 12 bis 2.442 Versuchstieren. Bezüglich der Rassen wurden in 22,2 % der Studien keine Angaben gemacht. Die am häufigsten eingesetzte Rasse war die Holsteinische Kuh (41,7 %). In 19,4 % der Fälle wurde als Rasse lediglich die Angabe Milchkuh gemacht. In 16,7 % der Studien wurden mehrere Rassen für die Versuche verwendet. In 66,7 % der untersuchten Studien wurden keine Angaben zum Alter der verwendeten Kühe gemacht. In 19,4 % wurde lediglich die Aussage „primipar“ beziehungsweise „multipar“ getroffen. Als Einschlusskriterien wurde zu 77,8 % die klinische Diagnose der Erkrankung verwendet. In 11,1 % der Studien wurden keine Angaben über vor Durchführung der Studie festgelegte Einschlusskriterien gemacht. In zwei Studien

(5,6 %) wurde eine Nachgeburtshaltung medikamentös induziert, eine Studie (2,8 %) stellte nicht direkt eine Therapiestudie dar und eine Studie (2,8 %) untersuchte Placentome in vitro. In allen Studien zum Thema Therapie der Nachgeburtshaltung des Rindes gab es eine Kontrollgruppe. In 61,1 % der Studien wurden sowohl in die Therapie- als auch in die Kontrollgruppe nur kranke Tiere aufgenommen. In 27,8 % der Fälle wurden kranke und gesunde Tiere miteinander verglichen. In 11,1 % der Studien mit Kontrollgruppe wurden keine Aussagen über die Gesundheitszustände der Versuchstiere getroffen. Die Therapiestudien wiesen in 69,4 % zumindest eine einfache Randomisierung auf, in 11,1 % wurden die Studien verblindet.

6.4 Untersuchung der verblindeten, randomisierten, kontrollierten Studien und der randomisierten, kontrollierten Studien

Studien, die dem Studientyp der verblindeten, randomisierten, kontrollierten Studie (Studientyp C) sowie der randomisierten, kontrollierten Studie (Studientyp D) zugeteilt wurden, entsprechen dem im Methodenteil geforderten minimalem Evidenzgrad und konnten zur weiteren Auswertung herangezogen werden.

Insgesamt wurden 28 randomisierte, kontrollierte Studien zum Thema der Therapie des Ovarialzystensyndroms (Bierschwal et al., 1975; Cantley et al., 1975; Elmore et al., 1975; Schweizer, 1975; Garverick et al., 1976; Bentele et al., 1979; Humke et al., 1980; Alanko et al., 1980; Nakao et al., 1983; Cavestany et al., 1985; Marcek et al., 1985; Ax et al., 1986; Küpfer et al., 1991; Schmidt, 1992; Chavatte et al., 1993; Eissa et al., 1995; Osawa et al., 1995; McDowell et al., 1998; Bartolome et al., 2000; Todoroki et al., 2001; Lopez-Gatius et al., 2001; Lopez-Gatius et al., 2002; Bartolome et al. 2004; Hatler et al., 2006; Crane et al., 2006 I; Kim et al., 2007; De Rensis et al., 2008; Gundling et al., 2009) sowie 5 verblindete, randomisierte, kontrollierte Studien (Dailey et al., 1983; Etherington et al., 1985; Dinsmore et al., 1987, Dinsmore et al., 1990; Jou et al., 1999) gefunden. Letzterer Studientyp entspricht dem Goldstandard für Therapiestudien.

Zum Thema der Therapie der Hypocalcämie post partum wurden darüber hinaus 12 randomisierte, kontrollierte Studien eingeschlossen (Sachs und Hurwitz, 1974; Curtis et al., 1978; Sachs et al., 1978; Zepperitz et al., 1989; Barlet et Davicco, 1992;

Hernandez et al., 1999; Sciorsci et al., 2001; Braun et al. 2004; Gelfert et al., 2004; Braun et al., 2006; Lesch et al., 2006; Löhlein et al., 2007). Lediglich zwei Studien wiesen eine zusätzliche Verblindung auf (Nurmio et Alanko, 1973; Alanko et al., 1975).

Zum Thema Therapie der Nachgeburtsverhaltung des Rindes konnten 24 Studien in die weitere Auswertung eingeschlossen werden (Mutiga et al., 1977; Franz et al., 1979; Bolinder et al., 1988; Dutta et al., 1988; Cairoli et al., 1993; Callahan et al., 1988; Risco et al., 1994, Geiser et al., 1995; Stevens et al., 1995; Fecteau et al., 1996; Waelchli et al., 1999; Brooks et al., 2001; Königsson et al., 2002; Risco et al., 2003; Drillich et al., 2003, 2004; Melendez et al., 2004; Drillich et al., 2005, 2006 I, 2006 II; Goshen et al., 2006). Die Studien von Hickey et al. (1984), Leslie et al. (1984) und Scott et al. (2005) wiesen zusätzlich eine Verblindung auf.

6.4.1 Veröffentlichungszahlen und -zeitpunkte der verblindeten, randomisierten, kontrollierten Studien und der randomisierten, kontrollierten Studien

Die unterschiedlichen Zeitpunkte der Veröffentlichung dieser hochwertigen Studien können den Abbildungen 13, 14 und 15 entnommen werden. Zum Thema der Therapie der Ovarialzysten des Rindes wurden 1975 die meisten randomisierten, kontrollierten Studien veröffentlicht. Überraschender Weise wurden in den Jahren ab 2000 nicht deutlich häufiger Veröffentlichungen dieses Evidenzgrades gefunden. Verblindete Studien sind sehr rar. Zum Thema der Therapie der Hypocalcämie post partum wurden ab dem Jahr 2000 die die meisten randomisierten, kontrollierten Studien veröffentlicht. Daneben wurde dieser Studientyp auch 1978 zwei Mal dokumentiert. Zum Thema der Therapie der Nachgeburtsverhaltung wurden deutlich gleichmäßiger randomisierte, kontrollierte Studien veröffentlicht. Der Anteil an verblindeten Studien ist höher als bei den anderen Krankheitskomplexen.

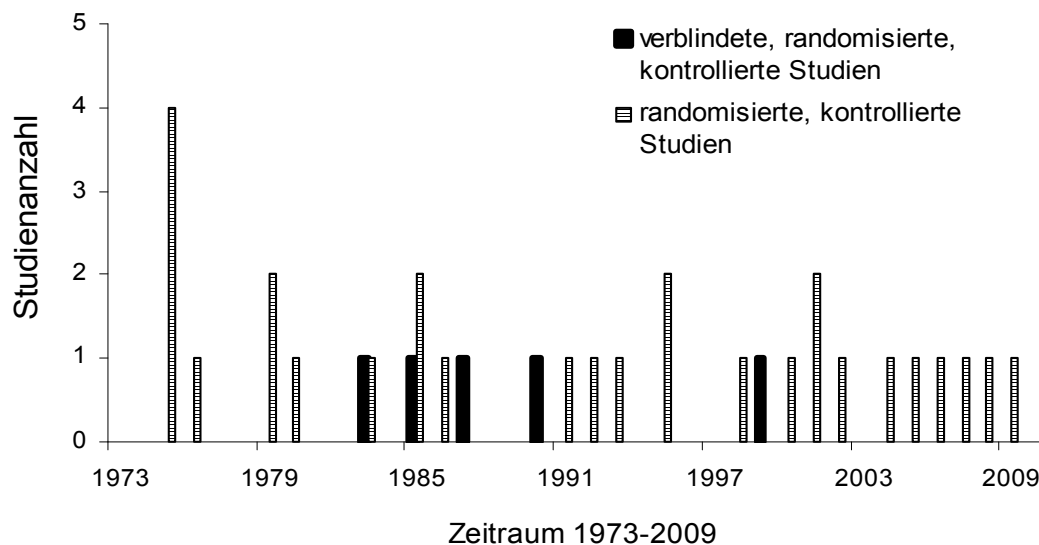


Abbildung 13: Veröffentlichungszeitpunkt der verblindeten, randomisierten, kontrollierten Studien und randomisierten, kontrollierten Studien zum Thema Therapie der Ovarialzysten des Rindes (n = 33)

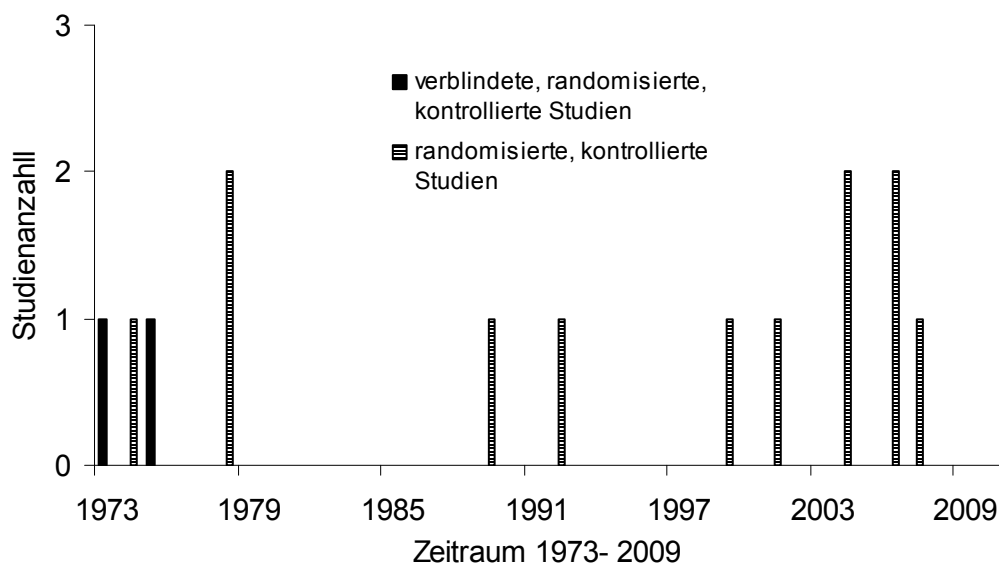


Abbildung 14: Veröffentlichungsdaten der verblindeten, randomisierten, kontrollierten Studien und randomisierten, kontrollierten Studien zum Thema Therapie der Hypocalcämie post partum des Rindes (n = 14)

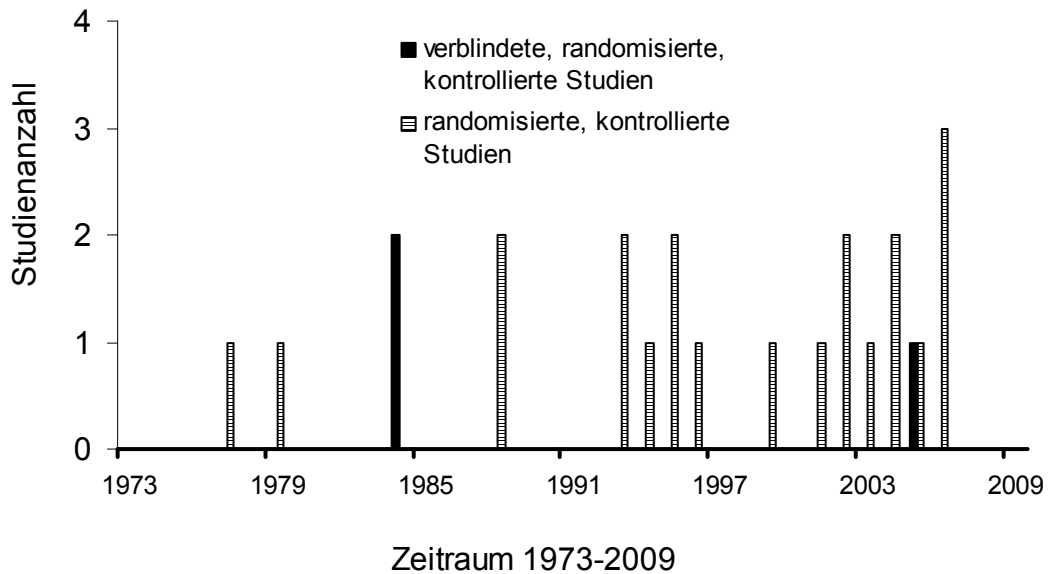


Abbildung 15: Veröffentlichungsdaten der verblindeten, randomisierten, kontrollierten Studien und randomisierten, kontrollierten Studien zum Thema Therapie der Nachgeburtsverhaltung des Rindes (n = 24)

6.5 Untersuchung der verblindeten, randomisierten, kontrollierten Studien und der randomisierten, kontrollierten Studien hinsichtlich des Therapieansatzes und der inhaltlichen Vergleichbarkeit

Die in den verblindeten, randomisierten, kontrollierten Studien und randomisierten, kontrollierten Studien untersuchten Therapieansätze waren sehr unterschiedlich. Als Therapie des Ovarialzystensyndroms wurden die GnRH-Analoga Fertirelin, Buserelin, Procydin und Gonadorelin als Therapeutikum eingesetzt und miteinander verglichen (36,4 %). Darüber hinaus wurde die Wirkung von GnRH-Analoga mit der Wirkung von PGF_{2α}-Analoga (54,5 %), mit der von HCG (9,0 %) oder mit der eines Placebos verglichen. Des Weiteren wurde die Behandlung mit GnRH-Analoga der manuellen Sprengung der Zysten entgegengesetzt (n = 1). Der Einsatz von PGF_{2α} und dessen Analogon Cloprostenol wurde in verschiedenen Verabreichungsintervallen bzw. mit dem Behandlungserfolg von Natriumchloridgaben verglichen. Das Gestagen Progesteron sowie sein Analogon Chlormadinoacetat wurden in unterschiedlichen Dosierungen als PRID-Spiralen verabreicht (n = 2). Darüber hinaus wurde die Gestagentherapie mit den therapeutischen Wirkungen von HCG-

Dosierungen (n = 2), Gaben von Homöopathika (n = 1) und mit unbehandelten Kontrollgruppen verglichen. Auch wurde die Wirkung des Gonadotropins HCG in Kombination mit Nymfon (n = 2) und β -Karotin (n = 1) untersucht. Letztlich wurden unterschiedliche Zyklussynchronisationen in Anlehnung an das Ovsynch-Verfahren mit unterschiedlichen Dosierungen und zeitlichen Intervallen zwischen den Medikamentenapplikationen auf ihre Behandlungserfolge des Ovarialzystensyndroms des Rindes getestet (n = 10).

Da die Studien zum Thema der Therapie der Ovarialzysten des Rindes nicht vergleichbare Therapieansätze untersuchten, unterblieb an dieser Stelle eine weiterführende Auswertung der Studien, die eine Einschätzung der Validität der Evidenz und der klinischen Relevanz der Studien vorgesehen hätte.

Als Therapie der Hypocalcämie post partum des Rindes wurden unterschiedliche Calciumdosierungen eingesetzt. Es wurde der Therapieeffekt von intravenösen Gaben mit subkutanen und oralen Calciumgaben unterschiedlicher Dosierungen miteinander verglichen. Dabei kamen unterschiedliche Formen des Calciums zum Einsatz. So wurden kommerzielle Calciumlösungen wie beispielsweise Cacitrat N25, Calcitrat S50, Calci Tad N25, Astra 2045, Calriphos oder Parevert als Therapeutikum eingesetzt (85,7 %). Als Vergleichsmedikamente wurden hier zumeist Calciumborogluconatlösungen mit oder ohne Glukose verwandt. Es wurde die Wirkung von Calciumborogluconat mit der von Calciumglycerophosphat verglichen (n = 2). Auch Calciumborogluconatlösungen in Kombination mit Naloxonhydrochlorid (n = 2) und Magnesiumhypophosphit (n = 1) in unterschiedlichen Dosierungen wurden als Therapeutikum getestet. Ein Vergleich zwischen Calciumborogluconatlösungen und der Gabe von Vitamin D₃ wurde ebenfalls vorgenommen (n = 1). Darüber hinaus untersuchten Studien die unterschiedliche Wirkung von Calciumborogluconat und Calcium-Phosphor-Magnesium-Dextrose-Infusionen (n = 1) und Gaben von Calciumhypophosphit (n = 1). Es wurden orale Calcium-Gaben (n = 2), subkutane Calcium-Gaben (n = 1) sowie die Wirkung von Sturzinfusionen getestet (n = 2).

Eine weiterführende, übergreifende statistische Auswertung ist auch zum Thema der Therapie der Hypocalcämie post partum des Rindes bedingt durch sehr unterschiedlich vorgenommene Therapieansätze der einzelnen Studien nicht möglich und unterblieb somit.

Zum Thema der Nachgeburtshaltung des Rindes wurden sehr unterschiedliche Therapieansätze gewählt. Es wurden unterschiedliche Antibiotika-Therapien miteinander verglichen. So kamen Tetracyclin, Oxytetracyclin, Chlortetracyclin, Ampicillin, Ceftiofur, Cloxycillin und Nitrofurazon in unterschiedlichen Dosierungen und unterschiedlichen Applikationsformen (systemische oder lokale Gaben in utero) zum Einsatz (87,5 %). Es wurden Versuche mit und ohne gleichzeitiger manueller Abnahme der Nachgeburt durchgeführt. Häufig wurde eine systemische Antibiotikagabe nur bei Auftreten von Fieber verabreicht (n = 5). Es wurden darüber hinaus die therapeutischen Wirkungen von Neo-Ergotin (n = 1), Collagenase (n = 1), Etoproston-Uterusstäbe (n = 1), PGF_{2α}-Analoga allein oder in Kombination mit Antibiotika (n = 4), unterschiedliche Pessare sowie Oxytocin-Gaben (n = 1) getestet. Andere therapeutische Ansätze sahen die Verwendung von GnRH-Analoga (n = 2) und / oder PGF_{2α}-Analoga vor. Auch wurden die Wirkungen von Oxytetracyclin mit Flunixin und Ceftiofurgaben mit der Wirkung von Estradiolcypionat verglichen (n = 1). Jede Studie, die zum Thema der Therapie der Nachgeburtshaltung des Rindes gefunden wurde, untersuchte einen anderen therapeutischen Ansatz, so dass eine statistische Zusammenfassung dieser Ergebnisse nicht möglich ist.

6.6 Untersuchung sekundärer Studien

Als sekundäre Studien wurden zum Thema der Therapie der Ovarialzysten des Rindes drei systematische Reviews (Arbeiter und Pohl, 1986; Hooijer et al., 2001, 2005) sowie dreizehn nicht-systematische Reviews (Dawson, 1957; Ijaz et al., 1987; Kesler et al., 1982; Kharche et al., 1983; Koller-Wels, 1961; Kudlac et al., 1993 II; Liebetrau et al., 1967; Nanda et al. 1989; Peters, 2005; Pickel et al., 1990; Rieck, 1958; Tebble et al., 2001; Todoroki et al., 2006) veröffentlicht. Eine Metaanalyse zum Thema der Therapie der Ovarialzysten des Rindes liegt zu diesem Zeitpunkt nicht vor.

Die Arbeit von Arbeiter und Pohl (1986) fasst zwei Feldstudien zusammen.

Bei den Veröffentlichungen von Hooijer et al. (2001, 2005) werden Fruchtbarkeitsparameter beziehungsweise der Einfluß einer negativen Energiebilanz auf die Fruchtbarkeit der Tiere nach einer Ovarialzystenbehandlung mit GnRH untersucht. Es handelt sich nicht um Therapiestudien im engeren Sinne. Darüber hinaus werden

nicht verschiedene Studien übergreifend zusammengefasst, sondern die Versuchsergebnisse aus 40 Milchkuhherden verwendet.

Zum Thema der Therapie der Hypocalcämie post partum des Rindes wurde kein systematischer Review, ein nicht-systematischer Review (Allen und Sansom, 1985) jedoch keine Metaanalyse gefunden.

Insgesamt konnte keine Arbeit zum Thema der Therapie der Nachgeburtshaltung des Rindes als systematischer Review oder als Metaanalyse eingeteilt werden. Dagegen wurden vier nicht-systematische Reviews gefunden (Arthur, 1979; Paisley et al., 1986; Peters und Laven, 1996; Wetherill, 1965).

7 Diskussion

7.1 Diskussion der Fragestellung

Die untersuchten Krankheitskomplexe Ovarialzystensyndrom, Hypocalcämie post partum und die Nachgeburtshaltung kommen bei der Kuh häufig vor und haben dementsprechend eine hohe Praxisrelevanz.

Die ursprüngliche Einschätzung des Ovarialzystensyndroms als absoluten Sterilitätsfaktor (Dawson, 1957; Günzler, 1962) wurde zwar relativiert, dennoch verlängert das Bestehen von Zysten signifikant das Intervall zwischen Abkalbung und Konzeption (Kesler und Garverick, 1982; Ijaz et al., 1987) und hat somit eine große wirtschaftliche Auswirkung. Viele Autoren beschäftigen sich mit den finanziellen Verlusten, die durch das Auftreten des Ovarialzystensyndroms entstehen. So beziffern Bartlett et al. (1986) die Mehrkosten von 38 US-Dollar, die durch die Verlängerung der Gützeit, die Anhebung der Remontierungsrate, der Besamungen und den Therapieaufwand entstehen.

Nach Goff et al. (1987) verzeichnet man in den USA jährliche Therapiekosten von 15 Millionen US-Dollar durch das Auftreten der Hypocalcämie post partum des Rindes. Darüber hinaus prägen zusätzlich indirekte Kosten die wirtschaftliche Situation der Landwirte. So führt die Hypocalcämie post partum häufig zu Verlusten infolge Leistungsminderung in der folgenden Laktation und/oder Beeinträchtigungen der Fruchtbarkeit. Gründer (1985) weist insbesondere auf die sekundären Schäden am Bewegungsapparat des Rindes hin, die meist trotz zeitnahe Behandlungsbeginn nicht heilbar sind. Auch der subklinischen Hypocalcämie wird eine hohe ökonomische Bedeutung zugesprochen (Horst, 1994). Nach Goff et al. (1987) wird bei subklinisch erkrankten Kühen eine erhöhte Inzidenz an Nachgeburtshaltungen, Gebärmuttervorfällen, Mastitiden, Ketosen, Labmagenverdrehungen und anderen Stoffwechselstörungen nachgewiesen. Die genannten indirekten Kosten nähern sich in den USA jährlich 120 Millionen US-Dollar (Goff et al., 1987).

Die Nachgeburtshaltung des Rindes stellt durch verminderte Fruchtbarkeitsleistungen und Folgeerkrankungen eine praxisrelevante Erkrankung dar. Zum einen entstehen durch die zur Therapie verabreichten Medikamente direkte finanzielle Verluste aufgrund der einzuhaltenden Wartezeiten für Milch und Fleisch, zum anderen verursachen häufig auftretende Folgeerkrankungen indirekte Schäden.

Nachgeburtshaltungen stellen ein Risiko für die Entwicklung von Metritiden und Endometritiden dar (Le Blanc, 2008). Kühe, die eine klinische Metritis erleiden, zeigen stets eine verringerte Milchleistung (Fourichon et al., 1999). Darüber hinaus wird bei Kühen, die eine Nachgeburtshaltung erleiden, eine hohe Inzidenz an Ketosen, Labmagenverlagerungen sowie Mastitiden festgestellt (Gröhn et al., 1990). Eine verschlechterte Trächtigkeitsrate um 15 %, verglichen mit gesunden Tieren, wiesen Fourichon et al. (2000) nach und bestätigen somit ebenfalls die finanziellen Verluste durch geringere Leistungsfähigkeit der Kühe.

Es existiert eine große Anzahl an Studien, die sich mit den drei angesprochenen Krankheiten, insbesondere mit deren Therapien befassen. Trotzdem werden nach wie vor ganz verschiedene Therapieschemata nebeneinander angewendet. Ziel dieser Arbeit war es daher, die verfügbare Literatur zu den Themen Therapie des Ovarialzystensyndroms des Rindes, der Therapie der Hypocalcämie post partum und der Nachgeburtshaltung systematisch zu untersuchen und die Qualität der bis dato veröffentlichten veterinärmedizinischen Studien zu bewerten. Dadurch sollen die derzeit besten Therapieverfahren herausgearbeitet und mögliche Schwachstellen bezüglich der verfügbaren veterinärmedizinischen externen Evidenz aufgezeigt werden.

7.2 Diskussion der Methode

Der Begriff der evidenzbasierten Medizin wird von Sackett et al. (2002) als der gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten definiert. Um die beste, externe Evidenz zu finden, offeriert die Literatur verschiedene Strategien. Wesentlich ist eine detaillierte und systematische Vorgehensweise, um jede Form des Bias zu vermeiden (Farquhar et al., 2006). Zur Vorbereitung der vorliegenden systematischen Aufarbeitung der Literatur wurden daher angelehnt an das Cochrane Handbook (2008) zunächst die klinischen Fragen formuliert:

- Welches ist die in der Literatur angegebene bestmögliche Therapie für das Ovarialzystensyndrom des Rindes?

- Welches ist die in der Literatur angegebene bestmögliche Therapie für die Hypocalcämie post partum des Rindes?
- Welches ist die in der Literatur angegebene bestmögliche Therapie für die Nachgeburtshaltung des Rindes?

Es folgte die systematische Suche nach Literatur in unterschiedlichen Medien. Für diese Arbeit wurden in die Suche nach relevanter Literatur verschiedene Datenbanken bzw. Suchportale wie die Datenbank Medline und die VetCD als elektronische Medien einbezogen. Medline ist aufgrund ihres Umfangs und der permanenten Aktualisierungen laut Sackett et al. (1996) die führende Quelle der gegenwärtigen besten Evidenz.

Um die Literaturrecherche effektiv zu gestalten, wurden als Suchtechnik der elektronischen Datenbanken sogenannte MeSH-Begriffe, also Medical Subject Headings sowie MeSH-Subheadings verwendet, wie es von vielen Autoren vorgeschlagen wird (Türp et al., 2003; Motschall et al., 2005). Durch die Identifikation anhand des Thesaurus lieferte diese Suchtechnik präzise Suchergebnisse. Darüber hinaus wurde mittels Boolescher Operatoren („and“, „or“, „not“) ein methodischer Filter angewandt, der ebenfalls die Präzision der Suche nach relevanter Literatur erhöhte (Sackett et al., 1996) und den Zeitaufwand der Literaturrecherche einschränkte. Dickersin et al. (1994) zeigten jedoch, dass die Sensitivität der Index-Begriffe von Medline (für randomisierte, kontrollierte Studien) nur unbefriedigend ist. Arlt (2002) bezeichnet diesbezüglich die Indexierung veterinärmedizinischer Veröffentlichungen als noch mangelhafter als die Indexierung humanmedizinischer Arbeiten. Der Begriff des „Retrieval Bias“ verweist ebenfalls auf die unvollständige Identifizierungsmöglichkeit von in Datenbanken publizierter Studien (Antes, 1999). Um dennoch eine möglichst vollständige Literaturrecherche zu gewährleisten, wurde daher durch zusätzliche Suchfunktionen wie den Suchbefehlen „author“ oder „related articles“ die Sensitivität der Suche nach relevanten Veröffentlichungen auf Kosten der Spezifität erhöht. Der zeitliche Aufwand bei der Durchsichtung dieser gefundenen Literaturlisten und der Beurteilung ihrer inhaltlichen Relevanz zeigte sich zwar deutlich größer, es wurde jedoch vermieden, Studien zu übersehen, die schlecht durch PubMed/Medline indiziert wurden. Auch die Anwendung des so genannten „Schneeballprinzips“ sollte eine vollständige Literaturrecherche gewährleisten. Es wurden Literaturverzeichnisse sowohl von relevanten

Zeitschriftenartikeln als auch von Dissertationen durchsucht, um das Risiko zu minimieren, relevante Veröffentlichungen zu übersehen.

Darüber hinaus wurden Zeitschriftenbestände der Gießener Universitätsbibliothek per Hand durchsucht. Diese Form der Literaturrecherche wird ebenfalls von vielen Autoren gefordert (Sackett et al., 1996; Moher et al., 1999) und sichert das Auffinden von Veröffentlichungen, die aufgrund ihres Veröffentlichungsdatums noch nicht in Medline erfasst oder aus anderen Gründen nicht indiziert wurden. Dies betraf insbesondere Studien mit einem Erscheinungsjahr vor 1980.

Es wurden Studien in englischer und deutscher Sprache in die Untersuchungen aufgenommen, was der Forderung von Moher et al. (2003) entspricht, dass Veröffentlichungen, die für systematische Reviews zusammengetragen werden sollen, unabhängig ihrer Sprache in das Prozedere einzuschließen sind.

Die zu drei Primärliteraturlisten zusammengestellten Veröffentlichungen wurden insgesamt drei unabhängigen Personen (der Doktorandin und zwei Peer Reviewern) zur Qualitätsbeurteilung vorgelegt, weil eine solche unerlässlich für die weitere Datenauswertung ist. Nur Studien, die entsprechend der Stellung innerhalb der Evidenzpyramide nach Bassler und Antes (2000), Khan et al. (2001), Yusuf et al. (1998) oder nach Guyatt et al. (1995) eine hohe Qualität aufweisen, können in die weitere Datenextraktion eingeschlossen werden. Studien mit hohem Evidenzgrad neigen weniger dazu, Verzerrungen und Fehler hervorzurufen als Studien mit niedrigerem Evidenzgrad (Holmes und Cockcroft, 2004). Das sogenannte Peer Review-Verfahren wurde bewusst gewählt und diente der Kontrolle der Korrektheit der Einteilung der Studien in die entsprechenden Evidenzstufen. Durch die Erstellung eines Kriterienkatalogs, der sich an den Studienqualitätsbeschreibungen von Greenhalgh (2003) und Cockcroft et al. (2003) orientierte, sollten alle Gutachter eine einheitliche Bewertung der Studien vornehmen können. Nach Egger et al. (1997) ist die Bewertung der Qualität von klinischen Studien jedoch ein subjektiver Prozess und so wurden trotz des verwendeten Kriterienkatalogs viele Studien uneinheitlich bewertet. Wie im Ergebnisteil beschrieben fällt bei Betrachtung des Themas der Therapie des Ovarialzystensyndroms des Rindes auf, dass die meiste Uneinigkeit der Peer Reviewer bei der Einteilung der Fallserien herrschte. Beim Thema der Therapie der Hypocalcämie post partum des Rindes wurden bei mehreren Studientypen gleich häufig Fehleinteilungen vorgenommen. Die häufigste Uneinigkeit beim Einteilen der Veröffentlichungen zum Thema der Therapie der

Nachgeburtsverhaltung des Rindes in die jeweiligen Studienarten lag wie auch beim Thema der Therapie der Ovarialzysten des Rindes beim Studientyp Fallserie. Gründe für die unterschiedlichen Zuteilungen der Veröffentlichungen zu konkreten Studientypen und Evidenzstufen sind mannigfaltig. So sind Veterinärmediziner vermutlich nicht ausreichend vertraut mit der kritischen Beurteilung von Studien im Sinne der evidenzbasierten Medizin und im Umgang mit den Definitionen von Studientypen und Evidenzgraden. Arlt (2002) hat dieses Problem erkannt und einen Leitfaden für die kritische Bewertung von Fachliteratur für Veterinärmediziner veröffentlicht. Praktiker sowie wissenschaftlich arbeitende Tierärzte können so erlernen, die Qualität von Publikationen zu beurteilen und unseriöse Forschungsergebnisse zu erkennen (Arlt et al., 2005). Weitere Gründe für die Fehleinteilungen der Studientypen durch die Peer Reviewer liegen darüber hinaus an der Qualität der Berichterstattung der Veröffentlichungen selber. So sind Zusammenfassungen oder Methodenteile vieler Publikationen unvollständig. Erst bei gezielter Suche nach festgelegten Einschlusskriterien, nach dem Vorliegen einer Randomisierung oder einer Verblindung, die beispielsweise erst im Ergebnisteil oder einzelnen Grafiken und Tabellen des Dokumentes genannt werden, kann eine korrekte Zuordnung zum Studientyp erfolgen. Arlt et al. (2005) verweisen diesbezüglich auf die Einhaltung der Vorgaben der „Good Clinical Practice“. Auch Richtlinien der International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (2000), des Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (2001) und der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (1998) sollen die Qualität veterinärmedizinischer Studien verbessern und müssen deshalb stets berücksichtigt werden. Laven und Peters (2006) fordern entsprechend das Einhalten von Guidelines, wie sie beispielsweise für tiermedizinische Studien von der European Agency for the Evaluation of Medical Products (EMA), Veterinary Medicines and Inspections, (2001) angeboten werden, um die Qualität von systematischen Reviews und Metaanalysen zu verbessern. Eine Verbesserung der Beschreibung von Studien sowie Metaanalysen fördern weiterhin Gruppen wie CONSORT oder QUORUM (Moher et al., 1999, 2001). Die Umsetzung dieser Richtlinien scheint in veterinärmedizinischen Fakultäten jedoch noch nicht standardmäßig stattzufinden. Nach endgültiger Festlegung der Studientypen wurden Publikationen mit höherem Evidenzgrad genauer auf ihre Qualität und Validität hin untersucht. Mit Hilfe der

tabellarischen Form sollte eine systematische und reproduzierbare Prüfung garantiert werden. Die gewählten Qualitätskriterien „Anzahl der Tiere, Rasse und Alter, Einschlusskriterien/Diagnose und Kontrollgruppe“ sollten Studien identifizieren, die ein Mindestmaß an Angaben zur Wahl ihrer Studienpopulation getroffen hatten. Kontrollgruppen sind essentiell, wenn verschiedene Therapieformen miteinander verglichen werden. Dabei ist es auch von entscheidender Bedeutung, ob es sich bei den Tieren der Kontrollgruppen um ebenfalls erkrankte oder gesunde Kühe handelt. In jedem Fall sollten derartige Informationen dem Material- und Methodenteil der Studien entnommen werden können. Sie liefern ebenfalls einen Hinweis darauf, ob und wie die gewählten Studienpopulationen miteinander vergleichbar gewesen sind. Ergebnisse von Veröffentlichungen, die in ihrem Material- und Methodenteil keine solchen Angaben machen, sind generell kritisch zu bewerten. Sie wurden aus der weiteren Bewertung ausgeschlossen, da Studienaufbau und Studiendurchführung solcher Veröffentlichungen ad hoc nicht nachvollziehbar ist.

Auffällig ist, dass in Studien mit Kontrollgruppen häufig nicht beschrieben wurde, dass die Studientiere abgesehen von der zu untersuchenden Intervention gleichartig behandelt wurden. Diese Information wird von Guyatt et al. (1993) bei der Untersuchung einer Studie hinsichtlich ihrer Qualität als sekundäres Validitätskriterium jedoch stets erfragt.

Die gewählten Qualitätskriterien „Randomisierung, Verblindung, Therapie/Dosis und Therapieerfolg“ orientieren sich auch an den Validitätskriterien für Therapiestudien nach Guyatt et al. (1993) und wurden verwendet, um gezielt Einzelaspekte des Studiendesigns zu hinterfragen, die häufig fehlerhaft sind und zu Verzerrungen der Ergebnisse führen (Guyatt et al., 1993). Studien, die mehrere dieser Validitätskriterien nicht erfüllen, müssen als nicht valide und somit nicht verwertbar für eine systematische Übersichtsarbeit oder eine Metaanalyse eingestuft werden.

Die Randomisierung wird von Guyatt et al. (1993) als primäres Validitätskriterium beschrieben. Sie soll eine gleichmäßige Verteilung von Therapie- und Kontrollgruppen bezüglich der Einflußgrößen gewährleisten. So kann mit größerer Wahrscheinlichkeit angenommen werden, dass eine beobachtete Wirkung tatsächlich auf die eingesetzte Therapie zurückzuführen ist.

Ein relativ großer Teil der gefundenen Publikationen verwendete eine Randomisierung. Es wurden jedoch so gut wie keine Angaben zur Art der Randomisierung gemacht. Selten wurde von einfacher Zuordnung per Ohrmarke oder Stallnummer gesprochen. Verblindungen in den untersuchten therapeutischen Studien sind noch seltener zu finden als eine Randomisierung der Versuchskühe. Grund dafür könnte die Annahme sein, dass eine Verblindung bei der Behandlung von Tieren unbedeutend ist und keinen Einfluß auf therapeutische Wirkungen haben würde. Dennoch sollte zumindest eine einfache Verblindung der Studie vorgenommen und der behandelnde Tierarzt und das die Tiere betreuende Personal gegenüber der Medikation uninformiert sein, um bei Auswertung der beobachteten Wirkungen unvoreingenommen und objektiv dokumentieren zu können. Grundsätzlich ist jedoch eine doppelte Verblindung empfehlenswert und wird von Stiftungen und Fördereinrichtungen, welche veterinärmedizinische Forschungsvorhaben unterstützen, nach Arlt und Heuwieser (2005) trotz erhöhtem organisatorischen oder finanziellen Aufwand gefordert.

Die Qualitätskriterien Therapie/Dosis und Therapieerfolg wurden zunächst unter dem Aspekt der Konkretheit, Genauigkeit und Verständlichkeit betrachtet. Eingesetzte Therapieformen wurden in den untersuchten Studien zumeist genau beschrieben. Es wurden Angaben zu den verwendeten Medikamenten, zur Art der Applikation und zur Dosierung gemacht. Auffällig hierbei ist, dass nur selten Therapeutika gegen ein Placebo geprüft wurden. Zumeist wurden verschiedene Therapeutika oder Kombinationen von Therapeutika in unterschiedlichen Dosierungen in ihrer Wirkung verglichen.

Bei Betrachtung der Ergebnisse der einzelnen Studien wird die Beschreibung der Ergebnisse als inzidente Ereignisse erwartet, die in den Therapie- und Kontrollgruppen während des Studienzeitraumes auftreten (Guyatt et al., 1993). Auf die untersuchten Krankheitsfälle bezogen könnte hier beispielsweise das Eintreten der Ovulation bzw. die Rückbildung der Zyste, das Wiedererlangen des Stehvermögens beziehungsweise eine Trächtigkeit gemeint sein, sollte aber in jedem Fall vor Durchführung der Studie definiert werden. Der Therapieerfolg könnte dann durch die unterschiedliche Häufigkeit der genannten Ereignisse in den beiden Untersuchungsgruppen beschrieben werden. Die Parameter relative und absolute Risikoreduktion und „number needed to treat“ können einen direkten klinischen Bezug beschreiben

(Guyatt et al., 1993). Es wurde jedoch im konkreten Fall deutlich, dass viele der untersuchten Veröffentlichungen keine exakte Darstellung ihrer Therapieerfolge oder Therapiemisserfolge formulieren.

Insbesondere die Studien, die sich mit dem Thema der Therapie der Nachgeburtsverhaltung befassen, weisen eine mangelhafte Beschreibung ihrer konkreten Therapieendpunkte und der Therapieergebnisse auf. Bei den Therapiestudien zum Thema Ovarialzysten und der Hypocalcämie post partum des Rindes hingegen finden sich häufiger Untersuchungen, bei denen eine Errechnung der genannten Parameter mehr oder weniger leicht möglich wäre, weil die notwendigen Angaben (Anzahl der Studientiere pro Behandlungsarm und Anzahl der Ereignisse pro Behandlungsarm) häufiger und konkreter angegeben wurden als bei Studien zum Thema der Therapie der Nachgeburtsverhaltung. Es wurde dennoch auf diese Berechnungen verzichtet, und die inhaltliche Vergleichbarkeitsprüfung der evidenzstarken Studien, also der verblindeten, randomisierten, kontrollierten Studien (Studientyp C) und der randomisierten, kontrollierten Studien (Studientyp D) abgewartet. Nur diese Studientypen sind nach Guyatt et al. (1993) und Sackett et al. (1999) geeignet, um in systematische Reviews oder Metaanalysen eingearbeitet zu werden.

7.3 Allgemeine Bewertung der ausgewerteten Literatur

Betrachtet man die verfügbare Literatur zum Thema Therapie der Ovarialzysten des Rindes, fällt eine deutliche Häufung der „anderen kontrollierte Studien“ sowie Expertenmeinungen / Editorials / Consensus-Reports auf. Darüber hinaus sind die Studientypen Fallserien und randomisierte, kontrollierte Studien häufig vertreten. Holmes und Cockcroft (2004) charakterisieren das derzeit verfügbare veterinärmedizinische Angebot an Literatur ähnlich. Der Umfang an tiermedizinischer Literatur insgesamt sei sehr viel geringer als der an humanmedizinischen Studien. Sowohl Expertenmeinungen als auch Fallserien hätten innerhalb der veterinärmedizinischen, klinischen Wissenschaft zudem eine größere Bedeutung als in der Humanmedizin, da anderweitige und bessere Evidenz derzeit meist nicht zur Verfügung stehe (Holmes und Cockcroft, 2004). Expertenmeinungen beruhen jedoch weitgehend auf subjektiven Erfahrungen und sind ebenso wie Editorials und Consensus-Reports kritisch zu hinterfragen (Greenhalgh, 2003). Fallserien sind wie

Einzelfallbeschreibungen narrative Berichte über mehrere bzw. einzelne Krankheitsfälle. Ihnen wird eine relativ geringe Validität zugestanden (Greenhalgh, 2003).

Die Häufigkeit, mit der in der untersuchten Literatur die genannten Studientypen gefunden wurden, deutet auf eine relativ schlechte Qualität der bis dato veröffentlichten Arbeiten zur Therapie des Ovarialzystensyndroms des Rindes hin.

Auch zum Thema Therapie der Hypocalcämie post partum des Rindes zeigte sich eine ähnliche Verteilung der Studientypen. Qualitativ hochwertige randomisierte, kontrollierte Studien oder verblindete, randomisierte, kontrollierte Studien waren rar.

Bei Betrachtung der verfügbaren Literatur zum Thema der Therapie der Nachgeburtsverhandlung des Rindes dominierten ebenfalls qualitativ minderwertigere Studientypen wie Fallserien und Expertenmeinungen/ Editorials/ Consensus-Reports. Dies stützt die vorangehende Behauptung über eine mäßige Qualität verfügbarer veterinärmedizinischer Veröffentlichungen. Es ist erwähnenswert, dass zum Thema Nachgeburtsverhaltung des Rindes jedoch weitaus häufiger randomisierte, kontrollierte Studien gefunden wurden als zu den beiden anderen Krankheitskomplexen. Dies könnte dadurch begründet sein, dass die Zahl der Veröffentlichungen zum Thema Therapie der Nachgeburtsverhaltung des Rindes in der Zeitspanne zwischen 1973 und 2009 größer war als bei den beiden anderen Krankheitskomplexen und die Publikationen insgesamt jüngeren Datums sind. Außerdem wird das Bewusstsein der veterinärmedizinischen Forscher bezüglich Evidenzgrade und Studienqualität sowie den Konzepten der evidenzbasierten Medizin generell im Laufe der Jahre schärfer geworden sein. Die im Ergebnisteil dargestellten Abbildungen 13, 14 und 15 beschreiben diese Entwicklung deutlich.

Das Auftreten der vielen „anderen, kontrollierten Studien“ zu allen drei Krankheitskomplexen könnte ebenfalls ein Hinweis auf das Bestreben innerhalb der veterinärmedizinischen, klinischen Forschung sein, den Qualitätsstandard von therapeutischen Studien zu erhöhen und den Richtlinien der „Good Clinical Practice“, den Richtlinien der International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (VICH), den Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP) und International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) anzugleichen. Arlt (2002) und Muir (2003) kritisieren dennoch, dass veterinärmedizinische Studien mit Fragestellungen anderer

als pharmakologischer Zulassungsstudien bis dato noch immer unzureichend die qualitätssichernden Richtlinien berücksichtigen. Gründe hierfür sind der hohe organisatorische und finanzielle Aufwand, den verblindete, randomisierte, kontrollierte Studien erzeugen. Auch stellen mangelnde Patientenzahlen ein häufiges Problem bei der Planung und Organisation veterinärmedizinischer Studien dar (Arlt et al., 2005). Eine systematische Aufarbeitung von wissenschaftlichen Ergebnissen findet nach Arlt et Heuwieser (2005) bisher noch überhaupt nicht statt. Daher fordern die Autoren die Einrichtung von Expertenkommissionen, die systematisch Studien bewerten.

7.4 Bewertung der Qualität verblindeter, randomisierter kontrollierter Studien und randomisierter, kontrollierter Studien

Studien höherer Evidenzstufen, wie verblindete, randomisierte, kontrollierte Studien sowie randomisierte, kontrollierte Studien orientieren sich definitionsgemäß an den Vorgehensweisen der „Good Clinical Practice“. Trotz dieses bewusst gewählten Studientyps fielen bei genauerer Betrachtung der einzelnen Veröffentlichungen, vor allem im Hinblick auf ihre tatsächliche Qualität sowohl den Studienaufbau als auch die Berichterstattung betreffend Mängel auf.

Als Goldstandard der Diagnosestellung des Ovarialzystensyndroms des Rindes wird die zweimalige rektale Untersuchung im Abstand von 8 - 11 Tagen bei Fehlen eines Corpus luteum definiert (Kesler et al., 1982; Day, 1991 I). Um fehlerhafte rektale Befunde zu minimieren, wird von Ribadu et al. (1994) die sonografische Diagnose vorgeschlagen. Dabei werden Ovarialzysten anhand ihrer Hypoechogenität und Größe diagnostiziert (Pierson et al., 1984).

Die rektale Ultraschall-Methodik wird jedoch nur in 25 % der randomisierten Studien genutzt. Meist beschränkt sich die Diagnostik jedoch allein auf eine einmalige rektale Untersuchung (53,6 %). In 7,1 % der Studien wird von einer zweimaligen rektalen Untersuchung gesprochen und in 14,3 % werden keine Angaben zur Diagnosestellung gemacht. Lopez-Gatius et al. (2001, 2002) erfüllen alle diagnostischen Kriterien in ihren Studien. Angaben über eine wiederholte Untersuchung und somit den Nachweis der Zystenpersistenz über 10 Tage werden sonst lediglich von Kim

und Kim (2007) gemacht. Hatler et al. (2006) nennen zumindest eine Persistenz über einen Zeitraum von mindestens 4 Tagen als Kriterium zur vollständigen Diagnosestellung. McDowell et al. (1998) weisen iatrogen induzierte Zysten durch 6-malige Ultraschalluntersuchungen nach. Eissa et al. (1995) nehmen eine zweite rektale Untersuchung nur vor, wenn kleine Zysten (Durchmesser < 3 cm) diagnostiziert wurden, um einen normalen Zyklus der Kuh auszuschließen. Marcek et al. (1985) weisen eine Persistenz durch rektale Untersuchungen im Abstand von 14 Tagen nach und Todoroki et al. (2001) diagnostizieren das Ovarialzystensyndrom durch anhaltenden Anoestrus über 40 Tage hinweg sowie zystoide Strukturen an den Eierstöcken. Häufig wird jedoch nicht explizit eine zweite Kontrolluntersuchung erwähnt, die eine Zystenpersistenz nachweisen würde. Ursache hierfür könnte die von Vanholder et al. (2006) genannte Unpraktikabilität einer Zweituntersuchung in der veterinärmedizinischen Praxis sein. Küpfer et al. (1991) begründen das Unterlassen der Persistenzprüfung durch die zeitliche Begrenzung der Studiendurchführung auf 8 Wochen post partum. Generell kann bei Durchführung therapeutischer Studien jedoch auf eine vollständige Diagnostik im Sinne des Goldstandards auf keinen Fall verzichtet werden. Weitere Ein- und Ausschlusskriterien (außer Angaben zu Alter und Rasse der Tiere), wie das Vorliegen von Vorerkrankungen, Vorbehandlungen oder das Fehlen zusätzlicher Erkrankungen der Probanden werden nur in wenigen der untersuchten Studien beschrieben. Zumindest Alanko et al. (1980) beschreiben die Populationen als homogen. Bartolome et al. (2004), Chavatte et al. (1993), Crane et al. (2006 I) und Hatler et al. (2006) nennen Management- und Fütterungsbedingungen der Versuchsbetriebe. Dinsmore et al. (1990) und Eissa et al. (1995) führen im Material- und Methodenteil auf, dass die Versuchstiere nicht vorbehandelt waren. Jou et al. (1999) weisen darauf hin, dass keine anderen Medikamentengaben während der Untersuchung erfolgten. Lopez-Gatius et al. (2002) beschreiben die Versuchstiere als frei von anderen Erkrankungen.

Alle verblindeten, randomisierten, kontrollierten und randomisierten, kontrollierten Studien zum Thema der Therapie der Ovarialzysten des Rindes weisen definitionsgemäß eine Kontrollgruppe auf. In 72,7 % der Studien werden sowohl in der Therapie- als auch in der Kontrollgruppe kranke Tiere eingesetzt. Diese Form der Kontrollgruppe wird im Sinne der evidenzbasierten Medizin gefordert, da der Vergleich von kranken und gesunden Tieren, wie er in 12,1 % der verblindeten, randomisierten, kontrollierten und der randomisierten, kontrollierten Studien

vorgenommen wurde, fehlerhafte Ergebnisse innerhalb einer Therapiestudie erzeugen kann. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Umstände Einfluß auf das Studienergebnis nehmen. In 9,0 % der Studien wird eine bestehende Kontrollgruppe nicht weiter beschrieben, was ebenfalls als Mangel zu bewerten ist. Die Durchführung einer Therapiestudie mit gesunden Tieren, wie in der randomisierten, kontrollierten Studie von Cavestany et al. (1985) sowie der verblindeten, randomisierten, kontrollierten Studie von Etherington et al. (1985) erfolgt (6,1 %), ist wenig sinnvoll, weil die Heilwirkung des applizierten Medikamentes nicht überprüft werden kann. Eine Unterscheidung zwischen Follikel-Theka-Zysten und Luteinzysten nehmen Dailey et al. (1983), Dinsmore et al. (1990) und Todoroki et al. (2001) vor. Weil die unterschiedlichen Zystentypen unterschiedlich therapiert werden müssen und Studienergebnisse ohne vorherige Differenzierung der Zystentypen zu fehlerhaften Schlussfolgerungen führen könnten, ist dieser Versuchsansatz zu begrüßen und sollte dementsprechend in der Auswertung der Studienergebnisse berücksichtigt werden.

Die der Randomisierung zugrunde liegenden Methoden werden nicht oder als alternierende Zuordnung (Bentele und Humke, 1979) beschrieben. Lediglich fünf kontrollierte Studien zum Thema der Therapie des Ovarialzystensyndroms weisen zusätzlich zur Randomisierung eine Verblindung auf. Die Durchführung der Verblindung wird durch Kodierung (Dailey et al., 1983; Dinsmore et al., 1987, 1990) beziehungsweise abwechselnde Zuordnung der Therapeutika (Etherington et al., 1985) vorgenommen und von den Autoren als doppelt verblindetes Design beschrieben. Jou et al. (1999) beschreiben die Art der einfachen Verblindung nicht explizit. Eine Verblindung der behandelnden Veterinäre und des Personals ist zwingend erforderlich, um therapeutische Erfolge nicht subjektiv einzustufen und fehlerhafte Auswertungen bezüglich des Therapieerfolges zu erzeugen. Eine Verblindung des Patienten, wie es in der Humanmedizin praktiziert wird, scheint für den Aufbau veterinärmedizinischer Studien weniger essentiell, wird aber von Arlt und Heuwieser (2005) gefordert.

Die genannten Mängel der kontrollierten Therapiestudien betreffen primär den Studienaufbau und/oder stellen sich im Fehlen einer detaillierten Beschreibung insbesondere des Material- und Methodenteils dar. Diese Mängel machen es dem evidenzbasierten Leser schwer, die Qualität der an sich evidenzstarken Studien sowie mögliche Fehlerquellen zu erkennen. Ein konsequentes und systematisches

Abarbeiten der Vorgaben der „Good Clinical Practice“ ist bei Durchführung und Formulierung therapeutischer Studien und deren Veröffentlichungen essentiell (VICH, 2000).

Auch die randomisierten, kontrollierten und verblindeten, randomisierten, kontrollierten Studien zum Thema der Therapie der Hypocalcämie post partum des Rindes weisen Mängel im Studiendesign auf. Als Goldstandard der Diagnosestellung der Hypocalcämie post partum des Rindes wird ein labortechnisch bestimmter Serumcalciumwert von unter 1,5 mmol/l definiert (Hofmann, 1992; Radostitis et al., 2000; Martig, 2002). Dabei sichert die Serumprobe sichere und reproduzierbare Aussagen (Gelfert und Staufenbiel, 1998). Eine Diagnosestellung allein anhand des klinischen Bildes (Radostitis et al., 2000; Martig, 2002) des peripartalen Festliegens kann aus mehreren Gründen ungenügend sein. Zum einen können weitere metabolische Störungen (Stöber, 1978; Allen und Davies, 1981) als auch muskuläre oder knöcherne Verletzungen zum Festliegen führen (Allen und Davies, 1981). Im Material und Methodenteil der verblindeten, randomisierten, kontrollierten Studien und der randomisierten, kontrollierten Studien wird der Goldstandard der Labordiagnose nur in 14,3 % der Studien gewährleistet. Der größte Teil der Studien (71,4 %) nennt als Einschlusskriterien der Kühe in die Untersuchung eine klinische Untersuchung und Diagnose der Gebärparese. Eine labortechnische Bestimmung der Serumelektrolytkonzentration wird nicht vorgenommen. In 14,3 % der Studien werden keine Angaben zur Diagnosestellung gemacht. Von den zwei verblindeten Studien zum Thema der Hypocalcämie post partum, stellt nur eine die Diagnose mit Hilfe klinisch-chemischer Laborwerte (Nurmio et al., 1973). Weitere mögliche Einschluss- beziehungsweise Ausschlusskriterien (außer Angaben zu Alter und Rasse der Tiere) werden selten beschrieben. Nur Löhlein et al. (2007) führen eine Feldstudie nach der Richtlinie der „Good Clinical Practice“ (VICH 2000) durch und benennen Ausschlusskriterien wie traumatisch bedingtes Festliegen, Mastitis sowie andere Erkrankungen. Alanko et al. (1975) stellen tabellarisch Ausschlusskriterien dar. Angaben zu Fütterung oder Herdenmanagement werden von Barlet und Davicco (1992) beziehungsweise Hernandez et al. (1999) oder Zepperitz et al. (1989) gemacht. Alle verblindeten, randomisierten, kontrollierten und randomisierten, kontrollierten Studien zum Thema der Hypocalcämie post partum weisen eine Kontrollgruppe auf. In 92,9 % der Studien werden sowohl in der Therapie- als auch

der Kontrollgruppe nur kranke Tiere eingesetzt. Der Vergleich von kranken und gesunden Tieren wird lediglich in einer der randomisierten, kontrollierten Studien vorgenommen, was wie bereits erwähnt, zu fehlerhafter Bewertung der Therapiestudie führen kann. Dieser Versuchsaufbau ist nicht zu empfehlen und Ergebnisse derartiger Studien sollten mit Vorsicht bewertet werden. Einige Autoren beschreiben in ihren Veröffentlichungen gleichzeitig mehrere Versuche. Insgesamt werden hierbei sowohl nur kranke als auch nur gesunde Tiere eingesetzt, jedoch nicht direkt miteinander verglichen (Sachs und Hurwitz, 1974, Sachs et al., 1978; Zepperitz et al., 1989). Der Versuchsaufbau mit gesunden Rindern von Zepperitz et al. (1989) soll die pharmakokinetische Entwicklung organischer Calciumverbindungen im Tierkörper im Gegensatz zu anorganischen Calciumchloridlösungen aufzeigen und stellt keine Therapiestudie dar. Dieser Versuchsaufbau dient lediglich als Vorversuch und ist nicht weiter zu bewerten. Der Versuchsaufbau der jeweils ersten Experimente der Veröffentlichungen von Sachs und Hurwitz (1974) bzw. Sachs et al. (1978) dient ebenfalls pharmakokinetischen Fragestellungen und gehört nicht zu den anschließend durchgeführten Therapiestudien. Die bei der Randomisierung vorgenommenen Methoden werden in den Studien entweder als eine alternierende Zuordnung aufgeführt oder nicht genauer beschrieben. Lediglich zwei kontrollierte Studien zum Thema der Therapie der Hypocalcämie post partum des Rindes weisen zusätzlich zur Randomisierung eine Verblindung auf. Alanko et al. (1975) verwenden einen doppelt verblindeten Studienaufbau, während Nurmio et al. (1973) lediglich eine Verblindung nennt. Die zu applizierenden Medikamente wurden mit einem Code versehen und verhindern so eine subjektive Einflußnahme des behandelnden Tierarztes auf das therapeutische Ergebnis. Insgesamt stellt sich bei Untersuchung der evidenzstarken Studien zur Therapie der Hypocalcämie post partum des Rindes ein ähnliches Bild wie zum Thema der Therapie der Ovarialzysten des Rindes dar. Mängel im Studienaufbau und/oder ihrer detaillierten Beschreibung der Methodik verringern die Qualität der Studien und schaffen potentielle Fehlerquellen. Auch hier erfolgt entsprechend der Aufruf zur konsequenten und systematischen Studiendurchführung im Sinne der „Good Clinical Practice“ zukünftiger Veröffentlichungen (VICH, 2000).

Die verblindeten, randomisierten, kontrollierten und randomisierten, kontrollierten Studien zum Thema der Therapie der Nachgeburtshaltung des Rindes weisen folgende Stärken und Mängel im Studiendesign auf. Der Goldstandard der

Diagnosestellung der Nachgeburtshaltung des Rindes ist definiert als ausbleibender Nachgeburtshaltung länger als 12 Stunden post partum (Grunert, 1983; Borsberry und Dobson, 1989; Dinsmore et al., 1996) und wird anhand des Nachweises der Nachgeburt oder deren Teile ab diesem Zeitpunkt diagnostiziert (Grunert, 1993). Im Material und Methodenteil aller verblindeter, randomisierter, kontrollierter und aller randomisierter, kontrollierter Studien wird als Einschlusskriterium der Kühe eine klinische Untersuchung und die klinische Diagnose der Erkrankung genannt. Es werden jedoch unterschiedliche Zeitspannen zum Nachgeburtshaltung genannt. So werden Kühe in Studien aufgenommen, die ihre Nachgeburt nach >2 Stunden (4,2 %), >8 Stunden (4,2 %), 24 Stunden (in 37,5 % der Studien) oder 48 Stunden (4,2 %) nicht ausgestoßen haben. Auch gibt es Studien, die keine zeitlichen Angaben machen (25 %). Der definierte Goldstandard von 12 Stunden wird lediglich in 12,5 % der Studien erfüllt. In weiteren 12,5 % der Studien werden andere Einschlusskriterien definiert. Hickey et al. (1984) nennen als Einschlusskriterium das Vorliegen einer schweren Geburt. Zwar führen diese durch Manipulationen bei geburtshilflichen Eingriffen zu einer erhöhten Inzidenz von Nachgeburtshaltungen (Bostedt und Sobiraj, 1985; Kudlac, 1991; Echternkamp und Gregory, 1999), dennoch liefern solche Einschlusskriterien Anlass zur Kritik, da nicht alle Versuchstiere zwangsläufig eine Retentio secundinarum erleiden müssen, was wiederum zu fehlerhaften Schlussfolgerungen führen kann. Königsson et al. (2002) induzieren in ihrer Studie die Geburt mittels PGF_{2α}-Gaben und diagnostizieren die Erkrankung der Rinder ebenfalls anhand der Klinik. Diese vollständige Versuchsbeschreibung entspricht dem geforderten Standard für veterinärmedizinische Therapiestudien. Fecteau et al. (1996) extrahieren Placentome der Versuchstiere nach Therapieende und überprüfen so den therapeutischen Erfolg der eingesetzten Medikamente. Die Untersuchungen von Franz et al. (1979) und Hickey et al. (1984) stellen eher metapylaktische als therapeutische Studien dar. Die Versuchstiere sind nicht erkrankt. Weitere mögliche Ein- beziehungsweise Ausschlusskriterien (außer Angaben über Alter und Rasse der Tiere), wie beispielsweise das Fehlen von Vorerkrankungen oder das Vorliegen zusätzlicher Erkrankungen, werden in der Studie von Brooks (2001) genannt. Die Versuchskühe sollten einen bestimmten Bodymass-Index erfüllen und keine anderen Krankheitssymptome aufweisen. Drillich et al. (2003, 2005, 2006 I, 2006 II) schließen vorbehandelte Tiere beziehungsweise Tiere nach Sectio caesarea aus der

Untersuchung aus. Melendez et al. (2004) wiederum nehmen nur Tiere mit diagnostizierter Nachgeburtshaltung und Metritis sowie Vorbehandlung mit Ceftifurhydrochlorid über einen Zeitraum von fünf Tagen in die Versuchsgruppen auf. Risco et al. (1994) nennen als Einschlusskriterien Dystokie und/oder Nachgeburtshaltung.

Angaben zur Fütterung und Haltung der Versuchstiere werden hingegen von mehreren Autoren gemacht. Alle verblindeten, randomisierten, kontrollierten Studien und randomisierten, kontrollierten Studien weisen eine Kontrollgruppe auf. In 70,8 % der Studien werden sowohl in der Therapie- als auch in der Kontrollgruppe kranke Tiere eingesetzt. Der Vergleich kranker und gesunder Tiere in Therapiestudien wird lediglich in 16,7 % der Studien vorgenommen, was zu fehlerhaften Ergebnissen der Therapiestudien führen kann und vermieden werden sollte. Zwei Studien machten keine Angaben zu Kontrollgruppen. Hickey et al. (1984) setzen keine kranken Tiere ein. Die bei der Randomisierung vorgenommenen Methoden werden als einfache Zuordnung oder gar nicht beschrieben. Lediglich drei kontrollierte Studien zum Thema der Therapie der Nachgeburtshaltung des Rindes weisen zusätzlich zur Randomisierung eine Verblindung auf (Hickey et al., 1984; Leslie et al., 1984; Scott et al., 2005). Dabei handelt es sich um doppelt verblindete Versuchsansätze beziehungsweise eine einfach verblindete Studie (Scott et al., 2005). Hickey et al. (1984) beschreiben sowohl die Art der Randomisierung als auch die Verblindung in ihrem Material- und Methodenteil. Leslie et al. (1984) verfahren nach allgemein anerkannten Verfahren für Feldstudien. Scott et al. (2005) geben nur die Methode der Randomisierung an. Insgesamt zeigen sich in den Studien zum Thema der Therapie der Nachgeburtshaltung ähnliche Mängel wie in den untersuchten Veröffentlichungen zu den Themen Therapie der Ovarialzysten und der Hypocalcämie post partum des Rindes. Es fällt jedoch auf, dass die Prinzipien der „Good Clinical Practice“ etwas besser umgesetzt zu werden scheinen. Grund hierfür könnte der größere Anteil an jüngeren Veröffentlichungen sein.

7.5 Bewertung der inhaltlichen Vergleichbarkeit randomisierter, kontrollierter Studien und verblindeter, randomisierter, kontrollierter Studien

Nach Bewertung der Qualität des Studienaufbaus wurden die randomisierten, kontrollierten Studien sowie die verblindeten, randomisierten, kontrollierten Studien auf deren inhaltliche Vergleichbarkeit hin geprüft. Nur Studien, die einen vergleichbaren Therapieansatz untersuchen, können nach Einschätzung der Validität ihrer Evidenz und der klinischen Relevanz systematisch zusammengefasst werden.

In den entsprechenden Studien zum Thema Therapie der Ovarialzysten des Rindes wurde festgestellt, dass die therapeutische Intervention der Therapie- und der Kontrollgruppe bei allen Veröffentlichungen beschrieben wurde. Häufig wurde jedoch nur der Wirkstoff, beispielsweise GnRH oder PGF_{2α} als Therapeutikum genannt, nicht jedoch der Handelsname des Produktes (Bierschwal et al., 1975; Cantley et al., 1975; Garverick et al., 1976; Etherington et al., 1985; Chavatte et al., 1993; Hatler et al., 2006; Kim et al., 2007). Hieran scheiterte bereits eine übergreifende Auswertung dieser Studien. Alanko et al. (1980) verglichen zwei Gruppen, die unterschiedliche Dosierungen von HCG erhielten. Darüber hinaus wurde der Kontrollgruppe Nymfon appliziert. Die Applikation von unterschiedlichen HCG-Dosierungen erschwert die Bewertung der Wirkung von Nymfon allein. Weiterhin werden verschiedene Synchronisationsprogramme im weitesten Sinne mit unterschiedlichen Intervallen und Dosierungen getestet. Diese unterscheiden sich jedoch in mehreren Punkten und sind daher nicht übergreifend statistisch auswertbar (Schweizer, 1975; Dinsmore et al., 1990; Chavatte et al., 1993; Bartolome et al., 2000; Lopez-Gatius et al., 2001, 2002; Bartolome et al., 2005; Crane et al., 2006 I; Kim et al., 2007; De Rensis et al., 2008). Homöopathische und konventionelle therapeutische Interventionen wurden von Schmidt (1992) verglichen. Eine statistische Auswertung war jedoch aufgrund der geringen Patientenzahl nicht möglich. Das manuelle Sprengen der Zysten wurde in relativ alten Studien untersucht (Bentele et al., 1979; Humke et al., 1979). Die Zystensprengung wurde hierbei jedoch gleichzeitig mit unterschiedlichen GnRH-Gaben vorgenommen, was eine Aussage über deren therapeutische Wirkung erschwert.

Verblindete Studien untersuchten die therapeutische Wirkung verschiedener GnRH-Analoga miteinander, verschiedene Dosierungen von Kombinationen aus GnRH- und PGF_{2α}-Analoga sowie bei Luteinzysten mit Progesteron oder mit PGF_{2α}. Jou et

al. (1999) verglichen als einzige die Wirkung eines Therapeutikums mit einem Placebo (Natriumchloridlösung). Die therapeutischen Ansätze bei der Therapie der Ovarialzysten des Rindes in den gefundenen Studien waren nicht vergleichbar und somit wurde keine weitere Analyse vorgenommen.

Therapeutische Interventionen der Therapie- und der Kontrollgruppen bei der Hypocalcämie post partum wurden in allen Veröffentlichungen beschrieben. Doch auch diese Therapiestudien nannten häufig lediglich den Wirkstoff Kalzium als Therapeutikum, nicht jedoch den Handelsnamen des Produktes. Der Einsatz verschiedener Kalzium-, Magnesium- und Phosphor-Lösungen wurde in unterschiedlichen Kombinationen und stark voneinander abweichenden Dosierungen getestet. Die Studien waren somit nicht ohne weiteres miteinander vergleichbar. Eine übergreifende Auswertung dieser Studien war entsprechend den Studien zur Therapie der Ovarialzysten nicht möglich. Verblindete Studien untersuchten die therapeutische Wirkung des Therapeutikums Astra 2045 (Nurmio und Alanko, 1973) und verschiedener Kalziumdosierungen (Alanko et al., 1975). Keiner der Autoren verglich die Wirkung des Therapeutikums mit einem Placebo. Die therapeutischen Ansätze der Studien mit hohem Qualitätsstandard zur Therapie der Hypocalcämie post partum des Rindes waren inhaltlich nicht miteinander vergleichbar und somit wurde keine weitere Analyse vorgenommen.

Sämtliche Veröffentlichungen zum Thema der Therapie der Nachgeburtshaltung des Rindes beschrieben die therapeutischen Interventionen ihrer Therapie- und Kontrollgruppen. Es wurden unterschiedliche Antibiotika-Therapien miteinander verglichen. So kamen Tetracyclin, Oxytetracyclin, Chlortetracyclin, Ampicillin, Ceftiofur, Cloxycillin und Nitrofurazon in unterschiedlichen Dosierungen und unterschiedlichen Applikationsformen (systemische oder lokale Gaben intra uteri) zum Einsatz (Mutiga et al., 1977; Hickey et al., 1984; Dutta et al., 1988; Cairoli et al., 1993; Callahan et al., 1988; Stevens et al., 1995; Königsson et al., 2002; Risco et al., 2003; Scott et al., 2005; Drillich et al., 2006 I; Goshen et al., 2006). Es wurden Versuche mit und ohne gleichzeitiger manueller Abnahme der Nachgeburt durchgeführt (Drillich et al., 2003, 2005; Drillich und Heuwieser, 2004; Drillich et al., 2006 II). Häufig wurde eine systemische Antibiotikagabe nur bei Auftreten von Fieber verabreicht. Es wurden darüber hinaus die therapeutischen Wirkungen von Neo-

Ergotin, Jodlösungen, Kollagenase, Etiproston-Uterusstäbe, PGF_{2α}-Analoge allein oder in Kombination mit Antibiotika, unterschiedliche Pessare sowie Oxytocin-Gaben getestet (Franz et al., 1979; Geiser et al., 1995; Fecteau et al., 1996). Andere therapeutische Ansätze setzten GnRH- oder PGF_{2α}-Analoge ein (Leslie et al., 1984; Risco et al., 1994; Melendez et al., 2004). Auch wurden die Wirkungen von Oxytetracyclin mit Flunixin und Ceftiofurgaben mit der Wirkung von Estradiolcypionat verglichen (Waelchli et al., 1999; Risco et al., 2003). Es wurden keine Studien zum Thema der Nachgeburtshaltung gefunden, die den von Guyatt et al. (1993) und Sackett et al. (1999) geforderten Qualitätskriterien entsprechen und gleichzeitig vergleichbare therapeutische Ansätze untersuchten. Daher musste hier eine weitere systematische Auswertung enden.

7.6 Bewertung der systematischen Reviews

Die systematischen Reviews, die sich mit dem Thema der Therapie der Ovarialzysten des Rindes befassen, wurden in unterschiedlichen Jahrzehnten verfasst (Arbeiter und Pohl, 1986; Hooijer et al., 2001, 2005). Die Arbeit von Arbeiter und Pohl (1986) fasst zwei ähnlich angelegte Studien zusammen. Dabei wurden die therapeutischen Ergebnisse rechnerisch zusammengefasst. Insgesamt zeigten 82 % der Rinder nach Applikation der PRID-Spirale eine katarrhalische Scheidenentzündung. 77 % der Kühe wurden brünstig und die Trächtigkeitsrate lag bei 64 % (57 % bzw. 71 %).

Die Publikationen von Hooijer et al. (2001, 2005) befassen sich nur indirekt mit der Therapie der Ovarialzysten des Rindes. Ihr Fokus liegt auf dem Einfluß unterschiedlicher Parameter auf die Fruchtbarkeit des Rindes nach einer Behandlung mit GnRH. Die Versuchsdaten entstammen 40 Milchkuhherden und werten nicht unterschiedliche Studien übergreifend aus. Dies entspricht nicht dem Studientyp des systematischen Reviews im engeren Sinne, wurde aber von den Peer Reviewern so eingeteilt.

7.7 Bewertung der nicht-systematischen Reviews

Die nicht-systematischen Reviews zum Thema der Therapie der Ovarialzysten des Rindes sind von unterschiedlicher Qualität. Allen gemein ist der zusammenfassende Charakter. Um den aktuellen Wissensstand der Thematik zu beschreiben, wird eine Vielzahl an Arbeiten zitiert. Dabei werden zum Teil sehr alte Publikationen genannt, die in dieser Arbeit aufgrund des Veröffentlichungsdatums nicht auf ihre Evidenz hin untersucht wurden. Eine statistische Analyse oder Bewertung der zitierten Studien bleibt aus.

Der einzige nicht-systematische Review, der zum Thema der Therapie der Hypocalcämie post partum gefunden wurde, wurde von Allen und Sansom (1985) verfasst. Als bestmögliche Therapie der Gebärparese beschreiben sie die intravenöse Calciuminfusion und beziehen sich auf Autoren wie Stinson (1929), Mullen (1975, 1977 I) sowie Bergman und Sellers (1953).

7.8 Therapie der Krankheiten

Da keine Metaanalyse aus den oben angeführten Gründen durchgeführt werden konnte, erfolgte eine kritische Interpretation der vorgestellten therapeutischen Verfahren.

7.8.1 Therapie des Ovarialzystensyndroms des Rindes

Therapeutische Ansätze des Ovarialzystensyndroms umfassen das manuelle Sprengen der Zysten sowie den Einsatz unterschiedlicher Hormone und deren synthetisch produzierten Analoga, welche an unterschiedlichen Stellen der Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse einzugreifen vermögen.

Als früheste Behandlungsform für das Ovarialzystensyndrom des Rindes wurde die Ovariectomie erwähnt (Rychner, 1841; Hering, 1842). Auch die manuelle Sprengung der Zyste, die Zystotripsie, wird häufig beschrieben (Roberts, 1955; Mc Kay et al., 1957; Pribyl et al., 1962; Bierschwal, 1966; Heidrich und Fiebiger, 1970; Kudlac et al., 1970; Romaniuk, 1972; Schjerven, 1973; Christl, 1976; Saalfeld und Hollman, 1976; Nesson et al., 1977; Bentele et al., 1979; Humke et al., 1979; Nanda et al., 1991;

Kuzma et al., 1993). Bei der Veröffentlichung von Roberts (1955) handelt es sich um eine Fallserie. Diese Form der Studie beschreibt einen einzelnen Krankheitsverlauf und den therapeutischen Erfolg der angewandten Intervention. Ihre Evidenz und Übertragbarkeit auf generelle therapeutische Ansätze ist jedoch als kritisch zu bewerten, da dieser Studientyp nach Cockcroft und Holmes (2003) keine statistische Validität aufweist und auf eine Kontrollgruppe verzichtet wird. Die Studie von Schjerven (1973) wurde zum Studientyp der „anderen kontrollierten Studien“ zugeordnet, so dass zunächst von einer höheren Evidenz ausgegangen werden kann als bei der Fallserie von Roberts (1955). Allerdings vergleicht Schjerven (1973) in seiner Studie die Wirkung einer medikamentellen Therapie und manueller Zystenruptur mit der manuellen Ruptur allein. Es können in diesem Versuchsaufbau daher keine verlässlichen Schlüsse über die Wirkung einer der beiden Interventionen gezogen werden. Auch die Autoren Pribyl et al. (1962), Bierschwal (1966), Heidrich und Fiebiger (1970), Romaniuk (1972), Christl (1976), Saalfeld und Hollman (1976), Nessian et al. (1977), Bentele et al. (1979), Humke et al. (1979), Nanda et al. (1991) sowie Kuzma et al. (1993) kombinieren eine hormonelle Behandlung mit der manuellen Ruptur der Zysten, was bei der Bewertung der Studienergebnisse berücksichtigt werden sollte. Kudlac et al. (1970) sowie McKay et al. (1957) untersuchen ebenfalls die Wirkung der manuellen Zystenruptur und vergleichen diese mit ausschließlichen Hormongaben. Kudlac et al. (1970) erreichen dabei in ihrem Behandlungsarm (der Behandlungsgruppe) in der die Zysten durch manuelle Ruptur entfernt werden, eine Trächtigkeitsrate von 35,7 % und somit geringere Erfolge als in der Gruppe der hormonell therapierten Tiere.

Die Therapieform der manuellen Ruptur der Zysten birgt die Gefahr der Entstehung von Blutungen, Oophoritiden und Verwachsungen am Ovar. Bedingt durch diese Nebenwirkungen wird die Methode bald als obsolet angesehen (Roberts, 1971; Bierschwal, 1975; Zaremba et al., 1985). Zaremba et al. (1985) treffen ihre Aussage anhand einer Einzelfallbeschreibung. Sie beschreiben den Krankheitsfall einer 6 Jahre alten Schwarzbunten Kuh, die bei Anlieferung in einem Notschlachtbetrieb eine hochgradige Anämie und Apathie aufwies. Vorberichtlich waren 12 Stunden zuvor an beiden Ovarien dickwandige Zysten manuell gesprengt worden. In der Bauchhöhle konnten nach Notschlachtung große Mengen Blut nachgewiesen werden, deren Ursache Verletzungen an beiden Ovarien waren. Bei manueller Sprengung insbesondere dickwandiger Zysten muss nach Aussagen der Autoren

erheblicher Druck vom Rektum auf das Ovar ausgeübt werden. Da alternative therapeutische Methoden eingesetzt werden können, die als weniger risikoreich einzustufen sind, halten Zaremba et al. (1985) die manuelle Ruptur der Zysten für kontraindiziert. Fallbeschreibungen wie die Arbeit von Zaremba et al. (1985) können wichtige Hinweise zu Nebenwirkungen liefern, haben dennoch innerhalb der Evidenzpyramide nach Cockcroft und Holmes (2003) eine relativ niedrige Evidenzstärke. Der Studientyp stellt trotzdem eine wichtige Informationsquelle dar, insbesondere wenn keine andere Evidenz existiert.

Bevor synthetische Hormonpräparate als Therapeutika Verwendung finden konnten, wurden verschiedene Organextrakte parenteral oder intrazystös eingesetzt. Hierbei kamen beispielsweise Ovarialextrakte (Dolder, 1926), Aufbereitungen von Corpora lutea (Carlson, 1940), Hodengewebe (Wiese, 1928; Runge, 1942) sowie Hypophysenextrakte vom Rind oder vom Schaf (Williams und Williams, 1923; Tutt, 1932; Casida et al., 1944) zum Einsatz. Die genannten Veröffentlichungen erschienen vor 1950 und wurden aufgrund ihres Veröffentlichungsdatums in dieser Arbeit nicht auf ihre Evidenz hin untersucht. Vor allem in den USA und in Japan setzte man Hypophysenvorderlappenextrakte zur Therapie der Ovarialzysten des Rindes ein (Roberts, 1955; Belling, 1964; Nakao et al., 1979). Die Veröffentlichungen dieser Autoren wurden als Fallserie, Expertenmeinung beziehungsweise „andere kontrollierte Studie“ eingestuft (Cockcroft und Holmes, 2003). Fallbeschreibungen sowie Expertenmeinungen unterliegen in ihrer Evidenzstärke „anderen kontrollierten Studien“, die in ihren Untersuchungen zumindest eine Kontrollgruppe testen. Dennoch stellen Fallbeschreibungen und Expertenmeinungen innerhalb der Veterinärmedizin wichtige Informationsquellen dar.

Gestagene, wie das Progesteron, werden erfolgreich parenteral als Therapeutikum eingesetzt. Johnson und Ulberg (1967) weisen einen Therapieerfolg von 60 % bei 14-tägiger Progesteron-Applikation nach. Ihre Studie zeigt als „andere kontrollierte Studie“ Ansätze zu einer nach den Richtlinien der „Good Clinical Practice“ durchgeführten Studie. So wurde eine Kontrollgruppe eingesetzt, die keine Injektionen erhielt, um die therapeutische Wirkung des Progesterons in den Therapiegruppen nachzuweisen. Dazu wurden anhand zwei therapeutischer Gruppen zwei verschiedene Dosierungen in ihrer Wirkung getestet. Dennoch besitzt diese Studie einen relativ niedrigen Evidenzgrad, weil keine Randomisierung oder Verblindung vorgenommen wurde. Auch wurde nicht gegen ein Placebopräparat

getestet. Eine andere Applikationsform innerhalb der Gestagentherapie stellen sogenannte PRID (Progesteron-Releasing-Intravaginal-Device)-Spiralen oder CIDRs (Controlled Internal Drug Release Device) dar. Sie werden intravaginal eingesetzt und verbleiben dort einige Tage. Viele Autoren untersuchten die Wirkung der Spiralen allein oder gleichzeitig in Kombination mit anderen Therapeutika (Berchthold et al., 1983; Ruesch et al., 1983; Arbeiter und Pohl, 1986; Nanda et al., 1988, 1989, 1991; McLeod et al., 1991; Cech et al., 1995; Jeffcoate et al., 1995; McDowell et al., 1998; Calder et al., 1999; Douthwaite und Dobson, 2000; Lopez-Gatius et al., 2001; Todoroki et al., 2001; Zulu et al., 2003; Diavakar et al., 2004; Cruz et al., 2004; Kim et al., 2004, 2006; Crane et al., 2006 I; De Vries et al., 2006; Kim et al., 2007).

Auch synthetische Gestagene, wie Chlormadinonacetat (Gestafortin®, Anifertil®, Progestin®) werden in verschiedenen Applikationsformen zur Therapie der Ovarialzysten eingesetzt (Beck und Ellis, 1960; Clemente, 1965; Grunert et al., 1968; Gruss, 1975; Schweizer, 1975). Beck und Ellis (1960) setzten eine einmalige Progestin®-Injektion ein und erzielten so eine Trächtigkeitsrate von 67 %. Die Veröffentlichung wurde ebenso wie die Veröffentlichung von Grunert et al. (1968) als Fallserie eingestuft und entspricht somit ebenfalls nicht dem Goldstandard des Studientyps für therapeutische Studien. Auch die Publikation von Clemente (1965) weist als Expertenmeinung eine geringe Evidenzstufe auf, während die Studien von Gruss (1975) und Schweizer (1975) durch ihren kontrollierten Studienaufbau eine höhere Validität versprechen. Weitere Hormonanaloga, die in der Therapie der Ovarialzysten des Rindes eingesetzt werden, sind Methylacetoxyprogesteron, Äthinyl-Nortestosteronönanthat, sowie Norethisteronönanthat (Merk, 1965; Schjerven, 1973; Arbeiter et al., 1975; Bostedt und Lamprecht, 1977). Als „andere kontrollierte Studien“ vergleichen die Publikationen von Bostedt und Lamprecht (1977) und Schjerven (1973) die therapeutischen Interventionen mit einer Art Kontrollgruppe. Trotz der beschriebenen Mängel dieser Studientypen können ihre Ergebnisse wichtige Informationsquellen zur aktuellen Fragestellung liefern. Bostedt und Lamprecht (1977) wiesen nach, dass eine zusätzliche Behandlung zur intravenösen Therapie mit HCG und Progesteron mit der Gabe eines 19-Nortestosteron-Derivates keinen verbesserten Therapieeffekt bewirkt. Die Gesamtträchtigkeitsrate lag lediglich bei 64 %. Schjerven (1973) weist die Überlegenheit der Kombination von hormoneller Therapie (HCG- und Methylacetoxyprogesterongaben) mit manueller Ruptur gegenüber der alleinigen

Ruptur der Zysten nach. Die Trächtigkeitsraten lagen bei 76 % vs. 74 %. Auf die Problematik des Studienaufbaus wurde bereits verwiesen. Werden lediglich die Studien betrachtet, die einem evidenzstarken Studientyp wie randomisierte, kontrollierte Studien beziehungsweise verblindete, randomisierte, kontrollierte Studien zugeordnet wurden, so verwenden die Autoren Schweizer (1975), Dinsmore et al. (1990), Küpfer et al. (1991),), McDowell et al. (1998), Lopez-Gatius et al. (2001), Todoroki et al. (2001), Hatler et al. (2006), Crane et al. (2006 I), Kim et al. (2007), Iwakuma et al. (2008) sowie Gundling et al. (2009) den Wirkstoff Progesteron in einer ihrer Behandlungsgruppen und vergleichen dessen therapeutische Wirkung mit anderen Hormonapplikationen oder als Bestandteil einer Kombinationstherapie.

Todoroki et al. (2001) wiesen durch den Einsatz von CIDRs je nach endokrinem Status der Zyste unterschiedliche therapeutische Erfolge nach. So zeigten Versuchstiere mit östrogensynthetisierenden Zysten einen schnellen Abfall des Plasmaestradiolspiegels und eine Erhöhung des Plasma-FSH-Spiegels, so dass es drei Tage nach CIDR-Applikation zur Anbildung einer neuen Follikelwelle kam. Bei Versuchstieren, die nicht östrogen-produzierende Zysten oder Luteinzysten aufwiesen, variierte der Zeitpunkt der Anbildung neuer Follikelwellen zwischen drei und acht Tagen und die Wirkung von CIDR wurde als gering eingestuft. Auch McDowell et al. (1998) konnten eine Zystenatresie innerhalb 24 Stunden nach Beginn einer Progesteronbehandlung (PRID) nachweisen. Die Autoren Calder et al. (1999) schließen aus den Ergebnissen ihrer „anderen kontrollierten Studie“, dass Progesteronbehandlungen eine Regression iatrogen erzeugter Zysten induzieren.

Progesteron wird entsprechend der genannten Autoren als erfolgreicher Therapieansatz der Ovarialzysten des Rindes eingestuft. Die intravaginale Applikationsform über einen Zeitraum von 14 Tagen bietet darüber hinaus den Vorteil, dass zeitaufwändige, tägliche Injektionen von Progesteron über einen Zeitraum von zehn Tagen nicht wiederholt werden müssen (Todoroki et al., 2001).

Auch Hatler et al. (2006) wiesen eine erfolgreiche Atresie der Follikelzysten nach Progesterongaben nach. Schweizer (1975) erreichte durch HCG-/Progesterongaben ebenfalls gute Therapieerfolge.

Crane et al. (2006 I) kamen in ihrer Arbeit zu dem Ergebnis, dass der Behandlungserfolg zwischen dem Synchronisationsprogramm Ovsynch und der 7-tägigen Anwendung von CIDR keinen signifikanten Unterschied aufweist.

Dinsmore et al. (1990) verglichen die Wirkung von Progesteronbehandlungen mit der Progesteronbehandlungen in Kombination mit Cloprostenolgaben. Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass eine Kombination dieser Hormone dem Therapieerfolg nicht zuträglich ist.

Lopez-Gatius et al. (2001) grenzten den therapeutischen Effekt einer GnRH/ PGF_{2α}-Kombination ein. Die Zyklussynchronisation und zeitlich terminierte Besamung von Ovarialzystenkühen mit Progesteron, GnRH und PGF_{2α} hingegen wurde als erfolgreich bewertet. Gundling et al. (2009) untersuchten zwei unterschiedliche Synchronisationsprogramme als therapeutischen Ansatz zur Therapie von Ovarialzysten. Das modifizierte Ovsynchprotokoll zeigte eine bessere Heilungsrate und eine bessere Fruchtbarkeitsleistung der Kühe als das herkömmliche Ovsynchverfahren. Darüber hinaus erwies sich das modifizierte Verfahren als kostengünstiger.

Iwakuma et al. (2008) bestätigen in ihrer Arbeit die Effektivität der Ovarialzystentherapie in Form einer CIDR-Applikation und 7 Tage später nachfolgender PGF_{2α}-Gaben. Kim et al. (2006) untersuchten die Wirkung von CIDR und einer Injektion von Estradiolbenzoat und Progesteron und verglichen sie mit einer zusätzlichen GnRH-Gabe. Die Trächtigkeitsraten unterschieden sich jedoch nicht signifikant. Weitere Kombinationstherapien untersuchten Küpfer et al. (1991). Ihre Ergebnisse nach unterschiedlichen Dosierungen von HCG/Progesteron ergaben sehr heterogene Befunde. Die Autoren verweisen auf die unterschiedlichen Zystenarten, die sich sowohl klinisch als auch endokrin unterscheiden und folglich individuelle Therapieschemata erfordern (Küpfer et al., 1991). Auch wird die hohe Selbstheilungstendenz von Zysten diskutiert und in der Auswertung der Ergebnisse berücksichtigt.

Einen weiteren Angriffspunkt in der hormonellen Therapie der Ovarialzysten des Rindes nehmen seit den 70er Jahren Gonadotropin-Releasing-Hormone ein. Der Therapieerfolg kann dabei bis zu 80 % betragen (Bierschwal et al., 1975; Cantley et al., 1975; Elmore et al., 1975; Garverick et al., 1976; Seguin et al., 1976; Kesler et al., 1978, 1981). Die Versuchstiere sollen 18 bis 23 Tage nach der Behandlung einen Östrus zeigen (Kittok et al., 1973; Bierschwal et al., 1975; Cantley et al., 1975; Elmore et al., 1975; Garverick et al., 1976; Seguin et al., 1976; Kesler et al., 1978, 1981). Die zitierten Studien gehören vornehmlich zu Studientypen höheren

Evidenzgrades, also zu randomisierten, kontrollierten Studientypen oder zu „anderen kontrollierten Studien“. Dies stärkt die Validität ihrer Ergebnisse.

Generell werden synthetische GnRH-Analoga, wie Gonadorelin®, Fertirelin® oder Buserelin®, Procystin®, Dirigestan®, Supergestran®, HOE766® und weitere intramuskulär oder intravenös eingesetzt (Christl, 1976; Kittok et al., 1973; Grunert et al., 1973; Arbeiter et al., 1975; Grunert et al., 1974; Bierschwal et al., 1974; Cantley et al., 1975; Christl, 1975; Elmore et al., 1975; Humke, 1976; Kudlac und Vrtel, 1976; Otel et al., 1976; Saalfeld et al., 1976; Müller-Schlosser, 1977; Nakao und Miyake, 1977; Bentele und Humke, 1979; Hügel et al., 1979; Berchthold et al., 1980; Kesler et al., 1981; Züchner et al., 1981; Brown et al., 1982; Hernandez-Ledezma et al., 1982; Kudlac et al., 1993 I; Nakao et al., 1983; Pedersen, 1983; Koppinen et al., 1984 I, II; Berger, 1985; Cavestany et al., 1985; Dinsmore et al., 1987, 1989; Arbeiter et al., 1990; Nakao et al., 1993; Eissa et al., 1995; Osawa et al., 1995; Jou et al., 1999; Cairoli et al., 2002; Veronesi et al., 2003; Monnoyer et al., 2004; Gundling et al., 2009; u.v.m.). Um die Wirkung einer GnRH-Applikation zu steigern, empfehlen Schätzle und Schleicher (1983, 1986) die simultane Verabreichung von GnRH und HCG. Dies ist ein weiterer therapeutischer Ansatz zur Behandlung des Ovarialzystensyndroms. Humanes Choriogonadotropin (HCG) verfügt über eine LH-agonistische Wirkung und führt dementsprechend zur Ovulation eines Follikels mit anschließender Corpus luteum-Bildung oder zur Luteinisierung der Zysten (Grunert, 1999). Nach den Studien von Bierschwal (1966), Elmore et al. (1975) und Seguin et al. (1976) ähneln die Behandlungserfolge, gemessen anhand des Behandlungs-Östrusintervalles sowie der Fertilität, den therapeutischen Erfolgen einer alleinigen GnRH-Applikation. HCG wird entweder parenteral oder intrazystös verabreicht (Heidrich et al., 1970, 1971; Kweon et al., 1986; Tanabe et al., 1992; Züchner, 1981). In einer als „andere kontrollierte Studie“ eingestuften Veröffentlichung wird die Wirkung von HCG in wässriger Lösung der Wirkung in öliger Suspensionsform als überlegen beschrieben (Korndörfer und Schmid-Linder, 1975). Eine intramuskuläre Applikation von Kombinationspräparaten bestehend aus HCG und Gestagenen wird hingegen von anderen Autoren vorgeschlagen (Trainin und Adler, 1960, 1962; Ruesch et al., 1986; Küpfer et al., 1991). Aufgrund des Molekulargewichtes und der -struktur von HCG kann es bei mehrfacher Anwendung zu einer Antikörperbildung und somit zu anaphylaktischen Reaktionen kommen, was hingegen beim Einsatz von GnRH nicht zu befürchten ist (Kesler und Garverick, 1982).

Der Einsatz von Prostaglandin $F_{2\alpha}$ und den synthetischen Analoga Dinoprost® und Cloprostenol®, Luprositol®, Fenoprostalen®, Tiaprost®, Alphaprostol®, ONO-1052® und weiteren basiert auf ihrem luteolytischen Effekt. Seine Wirkung wurde von vielen Autoren untersucht (Dobson et al., 1977; Eddy, 1977; Kesler et al., 1978; Günzler et al., 1980; Humke et al., 1979; Nakao et al., 1980 I, 1993; Stolla et al., 1980; Dailey et al. 1983; Etherington et al., 1985; Braun et al., 1988; Nanda et al., 1988; Sprecher et al., 1990; McLeod et al., 1991; Chavatte et al., 1993; Kuzma und Romaniuk, 1993; Nakao et al., 1993; Cech et al., 1995; Jeffcoate et al., 1995). Sehr häufig werden zur Steigerung der therapeutischen Wirkung Kombinationspräparate in der Ovarialzystentherapie eingesetzt. So untersuchen die meisten Studien nicht die Wirkung von $PGF_{2\alpha}$ -Präparaten allein, sondern in terminierter Kombination mit anderen Medikamenten.

Neben unterschiedlichen Kombinationen von Präparaten werden hierbei in den untersuchten evidenzstärkeren Studien auch zahlreiche Applikationsintervalle und/oder Medikamenten-Kombinationen untersucht (Nishikawa et al., 1962; Kudlac et al., 1970; Schweizer, 1975; Nakao et al., 1977 II, 1977 III; Kesler et al., 1978; Nakao et al., 1978, 1979; Whitemore et al., 1979; Günzler et al., 1980; Nakao et al., 1980 I; Stolla et al., 1980; Kudlac et al., 1993; Schätzle et al., 1983; Kudlac et al., 1984 I; Koppinen et al., 1984 I, 1984 II; Schätzle et al., 1986; Braun et al., 1988; Nanda et al., 1988; Dinsmore et al., 1989, 1990; Archbald et al., 1991; Küpfer et al., 1991; Chavatte et al., 1993; Nakao et al., 1993; Kawate et al., 1997; Bartolome et al., 2000, 2002, 2003, 2005; Divakar et al., 2004; Cruz et al., 2004; Crane et al., 2006 I; Kim et al., 2006, 2007; De Vries et al., 2006; De Rensis et al., 2008; Gundling et al., 2009).

So wird beispielsweise die Wirkung von GnRH- und $PGF_{2\alpha}$ -Gaben im 6 - 14tägigen Abstand von zahlreichen Autoren geprüft (Chavatte et al., 1993; Bartolome et al., 2000; Lopez-Gatius et al., 2001, 2002; Bartolome et al., 2005; Cruz et al., 2004; Crane et al., 2006 I; Kim et al., 2007; De Rensis et al., 2008; Gundling et al., 2009). Das sogenannte Ovsynch-Verfahren, mit der abfolgenden und temporär determinierten Applikation von GnRH, $PGF_{2\alpha}$ und GnRH, gefolgt von einer terminorientierten Besamung, wird von Lopez-Gatius et al. (2001, 2002) und Bartolome et al. (2000) sowie Gundling et al. (2009) auf seinen therapeutischen Nutzen bei Ovarialzysten hin geprüft. Die genannten Studien verfügen über eine

hohe Validität, da es sich um randomisierte, kontrollierte Studien mit detaillierter Beschreibung des Versuchsaufbaus handelt.

Der therapeutische Gebrauch von Glukocortikosteroiden umfasst den Einsatz von Betamethason- oder Dexamethason-Präparaten (Kleine Kreuzmann, 1969; Nakao 1977 III; Nakao und Ono, 1977 II; Kudlac et al., 1984 I; Calva et al., 1994). Nakao (1977 III) untersuchte in einer „anderen kontrollierten Studie“ den therapeutischen Erfolg von Bethamethason beziehungsweise Dexamethason im Vergleich zu der Applikation von HCG und Progesteron. Die HCG-P-Gruppe zeigte signifikant mehr luteinisierte Zysten 10 Tage nach der Behandlung.

Östradiolcypionat wurde im Rahmen eines Synchronisationsprogrammes von Bartolome et al. (2005) bei Kühen im Diöstrus eingesetzt. Darüber hinaus nutzten andere Autoren Östradiolbenzoat als Additiv in PRID-Spiralen therapeutisch zur Behandlung von Zysten (Ruesch et al., 1983; Arbeiter und Pohl 1986; Nanda et al., 1991; Cech et al., 1995). Die Wirkung des Östradiolbenzoat wurde in diesen Fällen nicht als alleiniges Therapeutikum oder gegen eine PRID-Spirale ohne Östradiolbenzoatadditiv getestet. Somit ist es nicht möglich, eine Aussage über dessen therapeutischen Effekt zu treffen. Nanda et al. (1991) testeten die Wirkung von intramuskulären Östradiolbenzoatgaben allein. 47 % der Kühe mit Luteinzysten und 48 % Kühe mit Follikelzysten zeigten nach Therapie mit Östradiolbenzoat eine LH-Ausschüttung. Im Gegensatz dazu zeigten alle Tiere nach Progesteronzufuhr eine LH-Freisetzung unter Östradioleinfluß. Eine manuelle Ruptur der Zysten verbesserte nicht die LH-Ausschüttung nach Östradiolapplikation, so dass die Ursache der fehlerhaften LH-Ausschüttung nicht in der Zystenart gesehen wird. Die Autoren sind der Ansicht, dass der Defekt in der Hypothalamus-Hypophysenachse nicht durch kurzzeitige (unter 7 Tage) Progesterongabe oder Ruptur der Zysten behoben werden kann, weil auch 53 % der Luteinzysten nicht zu einer LH-Ausschüttung kamen.

Der Einsatz antiöstrogen wirkender Substanzen wie Chlomiphen (Thakur et al., 1983) oder Morphinum (Mintschev, 1966) wird selten beschrieben. Es handelt sich bei diesen Publikationen um eine Fallserie beziehungsweise eine Expertenmeinung. Ihre Aussagekraft über den therapeutischen Effekt der eingesetzten Substanzen ist als gering einzustufen. Thakur et al. (1983) konnten eine Trächtigkeit bei 57,13 % der

Kühe nachweisen. Die Autoren selbst nennen jedoch die Notwendigkeit einer größer angelegten Studie, um den therapeutischen Erfolg von Clomiphen zu verifizieren. Mintschev (1966) bezeichnet den Einsatz von Morphin zweckmäßiger als eine hormonelle Substitutionstherapie und stützt seine Aussage auf eigene Behandlungserfolge. Christl (1975, 1976) verabreichte den erkrankten Tieren zusätzlich 2 %-ige Merckjodidlösung intrauterin. Darüber hinaus werden Vitamin A, E und D3 therapeutisch von Gruss (1975) eingesetzt. Die Publikationen sind als „andere kontrollierte Studien“ eingestuft worden. Es konnte eine Gesamtheilungsrate von 81,1 % und ein Besamungsindex von 1,8 verzeichnet werden. Die Wirkung der Vitamingaben allein kann jedoch nicht eingeschätzt werden, da sie nur in Kombination mit Hormongaben untersucht wurde. Auch die von Christl (1975, 1976) applizierten Jodgaben waren nur additiv eingesetzt worden und nicht als primär zu untersuchendes Therapeutikum.

Marcek et al. (1985) untersuchten die Wirkung von β -Karotin. In einer randomisiert kontrollierten Studie konnte der therapeutische Effekt von GnRH- beziehungsweise HCG-Applikationen nicht durch β -Karotin beeinflusst werden.

Letztlich beschreiben verschiedene sogenannte „alternative Heilmethoden“ die Verwendung von Homöopathika (Gottwald, 1966; Greiff, 1976, 1977; Tiefenthaler, 1986; Schmidt, 1992; Kothbauer, 1985; Huang et al., 1986; Wollgarten, 1995). Außer Schmidt (1992) nutzte keiner der Autoren einen evidenzstarken Studienaufbau. Dennoch kann der therapeutische Erfolg der Homöopathika aufgrund zu geringer Stichprobenzahlen nicht als statistisch gesichert gelten.

Da die therapeutischen Ansätze zur Behandlung der Ovarialzysten des Rindes an ganz unterschiedlichen Stellen der Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse ansetzen und sehr vielfältig sind, ist es schwierig, die beste Therapieform herauszustellen. In ihrem nicht-systematischen Review nennen Nanda et al. (1989) die GnRH-Therapie in Verbindung mit optimalem Herdenmanagement und Fütterung den besten Weg, Ovarialzysten zu bekämpfen. Die mehrfache Applikation von GnRH bei Ausbleiben eines therapeutischen Erfolges sei ineffektiv. Desweiteren führen die Autoren die $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Therapie für Luteinzysten und Zysten an, die 12 - 15 Tage nach einer GnRH-Applikation luteinisieren. Auch die Therapie mittels PRID wird insbesondere bei schwierigen Fällen vorgeschlagen. Insgesamt werde die Wahl der Therapie durch die Verfügbarkeit und Kosten geeigneter Produkte entschieden (Nanda et al., 1989).

Darüber hinaus verweisen Lopez-Gatius et al. (2008) auf den Einfluß des Behandlungszeitpunktes sowie das Vorliegen vorangegangener Zyklusstörungen auf den Erfolg einer therapeutischen Intervention.

Synchronisationsprogramme könnten eine wichtige Rolle in der Ovarialzystentherapie des Rindes einnehmen, da sie sowohl prophylaktischen, metaphylaktischen als auch therapeutischen Charakter besitzen.

7.8.2 Therapie der Hypocalcämie post partum beim Rind

Ziel der Therapie der Hypocalcämie post partum beim Rind generell muss in erster Linie die Anhebung des vasalen Calciumspiegels und eine Mobilisierung der körpereigenen Calciumregulationsmechanismen sein.

In den 70er Jahren wurde zur Behandlung der Hypocalcämie post partum von Daerr et al. (1971) in einer als „andere kontrollierte Studie“ eingestuften Publikation das Einblasen von Luft ins Euter bei gleichzeitiger subkutaner Calciumborogluconatapplikation empfohlen. „Andere kontrollierte Studien“ verfügen zwar über eine Art Kontrollgruppe, allerdings sind Einschlusskriterien nicht klar definiert. Auch in der Arbeit von Daerr et al. (1971) wurden diesbezüglich keinerlei Angaben gemacht. Die Insufflation von Luft in das Euter bewirkt durch Inhibierung der Milchproduktion und Induzierung der Elektrolytreabsorption aus dem Drüsengewebe einen langfristigen Anstieg des Serumcalciumspiegels (Daerr et al., 1971; Kronfeld, 1971; Marshak, 1965). Andresen (2003) wies durch die Kombination einer Calciuminfusion mit der Euterinsufflation eine Reduktion der Rezidiventwicklung von 35,5 % auf 14,8 % nach und befürwortet den Einsatz dieser Therapieform. Trotz der Gefahr einer Mastitisbildung wird auch nach Martig (2002) häufig auf die Euterinsufflation als therapeutischen Ansatz zurückgegriffen.

Alternativ werden parenterale sowie orale Gaben verschiedener Elektrolytlösungen, insbesondere Calciumlösungen verwendet. Diese vermögen den vasalen hypocalcämischen Zustand zu erhöhen, aktivieren aber auch hormonelle Regulationsmechanismen der Kuh, weshalb Allen und Sansom (1985) nicht ausschließlich von einer Substitutionstherapie sprechen. Die genannte Publikation wurde als nicht-systematischer Review eingeteilt und fasst entsprechend der Definition Ergebnisse aktueller Veröffentlichungen zusammen. Zwar werden die

Daten nicht statistisch analysiert und insgesamt neu bewertet, wie es bei einem systematischen Review der Fall wäre, dennoch besitzt dieser Studientyp einen hohen Evidenzgrad.

Generell werden unterschiedliche Calciumchloridlösungen sowie Calciumborogluconatlösungen mit Magnesium- und Phosphatzusätzen in unterschiedlichen Dosierungen therapeutisch genutzt. Darüber hinaus wird neben der intravenösen Applikation dabei auch die Effektivität der subkutanen und oralen Calciumtherapie erforscht (Alanko et al., 1975; Allen und Davies, 1981; Alterauge, 1965; Andresen et al., 1999; Barlet et Davicco, 1992; Bömer, 1957; Brückner-Kortsson, 1958; Bostedt et al., 1979; Braun et al., 2004, 2006; Curtis et al., 1978; Czub, 1980; Daerr et al., 1971; Detlefesen, 1950; Falconer, 1967; Fenwick, 1969 I, 1969 II, 1990, 1994; Geiler, 1987; Gelfert et al., 2004, 2007; Gibbons, 1967; Goff und Horst, 1993, 1994; Goff, 1999; Grötzner, 1975; Hallgren, 1955, 1963, 1965; Hallgren et al., 1959 ; Hemsley, 1957; Hernandez et al., 1999; Hofmann, 1971; Hofmann und El-Amrousi, 1971; Kolb, 1957, 1981; Kronfeld, 1971; Kwart und Larsson, 1987; Lachmann, 1980; Lesch et al., 2006; Löhlein et al., 2007; Malz und Meyer, 1992; Mausl und Mausl, 1975; Miettinen, 1993; Mullen, 1975, 1977 I, 1977 II; Müller et al., 1981; Nurmio und Alanko, 1973; Oetzel, 1988 I; Pascoe, 1966; Pfandler, 1975; Roberts, 1975; Rogers, 1985; Saalfeld, 1974; Sachs und Hurwitz, 1974; Sachs et al., 1978; Sciorsci et al., 2001; Seiden, 1961; Siegewart und Niederer, 2005; Stöber und Dirksen, 1980; Wehner, 1964; Zepperitz et al., 1989).

Bei Betrachtung evidenzstärkerer Studien, die zumindest eine Kontrollgruppe aufweisen, werden die nachfolgend beschriebenen Therapieansätze untersucht. Alanko et al. (1975) erkennen geographische Unterschiede in notwendigen therapeutischen Dosierungen. So war die Heilungsrate nach einmaliger Behandlung in Finnland bereits mit 6 g Calcium, in anderen skandinavischen Staaten jedoch erst mit 9 g Calcium erzielbar. Die Gesamtheilungsrate lag in Finnland bei 75,7 %. Die Ergebnisse dieser Studie scheinen valide, weil es sich um eine doppelt verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie handelt. Andresen et al. (1999) verwenden intravenöse Calciumgaben mit 250 mMol Calciumhydrogenaspartat und 50 mMol Magnesiumhydrogenaspartat. Dies entspricht einer Dosis von 2 g Calcium/100 kg KG und somit der effektiven Dosis zur Therapie der Hypocalcämie nach Goff (1999). Im Gegensatz zu Calciumborogluconatlösungen weisen Andresen et al. (1999) beim Einsatz der Calciumhydrogenaspartatlösung einen zusätzlichen Anstieg der

Phosphorkonzentration nach. Die Studie wurde nach ursprünglicher Uneinigkeit der Peer Reviewer ebenfalls als „andere kontrollierte Studie“ eingestuft.

Braun et al. (2004, 2006) vergleichen in ihrer randomisierten, kontrollierten Studie die therapeutische Wirkung einer Calciumborogluconat- und Magnesiumhypophosphit-Sturzinfusion mit einer Dauerinfusion. Der Studie zufolge ist die Dauerinfusion der Sturzinfusion nicht überlegen. Zu berücksichtigen seien aber die Nebenwirkungen einer schnellen Calciumapplikation. In ihrer Arbeit machen Braun et al. (2006) zusätzlich Angaben zur statistischen Auswertung ihrer Studie. Mit Hilfe des Programms StatView 5.0 wurden Häufigkeiten, Mittelwerte, Standardabweichungen und bei nicht normal verteilten Daten die Medianwerte ermittelt. Die Befunde wurden mittels wiederholter Varianzanalyse, t-Test und Chi²-Test verglichen. Für den Vergleich der Elektrolytverläufe wurden der Bonferroni-/Dunn-Test und der Test nach Fischer angewendet. Diese Angaben ermöglichen dem Leser die Ergebnisse und Schlussfolgerungen nachzuvollziehen und bezüglich ihrer Validität zu beurteilen. Insgesamt finden sich Angaben zur statistischen Ergebnisauswertung nur selten in den ausgewerteten Studien. Curtis et al. (1978) untersuchen in ihrer randomisierten, kontrollierten Studie die therapeutische Wirkung von intravenösen Calciumborogluconatgaben mit einer Kombination aus intravenös und subkutan verabreichtem Calciumborogluconat und einer intravenös applizierten Kombination aus Calcium, Phosphor, Magnesium und Dextrose. Tiere, die nur intravenös behandelt wurden, zeigten eine signifikant höhere Rezidivrate. Sofern die periphere Durchblutung nicht massiv gestört ist, können demzufolge durch intravenöse und subkutane Substitution höhere Serumcalcium- und Serumphosphatwerte erzielt werden und entsprechend zu einem verbesserten Behandlungserfolg führen. Daerr (1971) empfiehlt ebenfalls die subkutane Applikation von Calcium, sofern eine erhebliche Kreislaufstörung des Patienten vorliegt. Fenwick (1994) bezeichnet die alleinige subkutane Calciumapplikation bei ausgeprägtem Erkrankungsgrad stattdessen als ineffektiv. Sachs et al. (1978) lehnen eine subkutane Depotgabe von Calcium aufgrund von Nebenwirkungen ab. Der Teil der Studie wurde nur mit gesunden Versuchstieren durchgeführt und kann somit den therapeutischen Wert subkutaner Calciumgaben nicht nachweisen. Wohl aber können lokale und systemische Reaktionen der Kühe post applicationem wertvolle Hinweise auf generelle Unverträglichkeiten des Therapeutikums liefern. Gelfert et al. (2004)

untersuchten ebenfalls unterschiedliche Applikationsformen des Calciums, konnten jedoch keinen signifikant besseren Heilungserfolg durch zusätzliche orale Applikation von Calcium und Phosphor nachweisen. Da es sich bei dieser Arbeit um eine randomisierte, kontrollierte Studie handelt, werden die Ergebnisse aufgrund des Studientyps nicht angezweifelt. Bei eingeschränkter Magen-Darm-Motorik gilt die orale Calciumtherapie aufgrund einer schleimhautreizenden Wirkung als kontraindiziert. Sie sollte nach Kümper (1993) und Pernthaner et al. (1996) nur bei präparetischen Krankheitsstadien angewendet werden. Beide Veröffentlichungen wurden nicht in die Liste der untersuchten Studien aufgenommen, weil es sich um keine therapeutischen Studien handelte. Eine Bewertung ihrer Evidenzstufe erfolgte entsprechend nicht. Lesch et al. (2006) konnten keinen signifikanten Unterschied im therapeutischen Effekt einer Calriphos® / Glukose-Infusion und einer Calci-Tad N25® / Glukose-Infusion nachweisen. Ein signifikanter Einfluß der Serumcalcium- und Phosphorausgangskonzentrationen sowie der Aktivität der Creatinkinase und der Aspartataminotransferase auf die notwendige Anzahl der Behandlungen sowie den Gesamtheilungserfolg konnte jedoch gesichert werden. Auch Löhlein et al. (2007) sowie Nurmio et Alanko (1973) untersuchten den therapeutischen Nutzen von bestimmten kommerziell erhältliche Calciumlösungen. Dabei zeigte die kombinierte Gabe von Caclitat® N25 pro inf. und Caclitat S50® in Form einer intravenösen und subkutanen Applikation eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber der alleinigen intravenösen Gabe von Calciumborogluconat 38 % plus 6 %®. Calcitat® N25 pro inf. bewirkte bei kritischen Patienten einen besseren Heilungsverlauf und ein frühzeitigeres Aufstehen als Calciumborogluconat 28 % plus 6 %®. Dies scheint besonders wichtig, da eine schnellere Genesung die Inzidenz von Sekundärerkrankungen, wie beispielsweise Muskel- und Nervenschädigungen verringert (Löhlein et al., 2007). Die Arbeit von Löhlein et al. (2007) wurde nach den Richtlinien der „Good Clinical Practice“ (VICH, 2000) durchgeführt und verfügt als randomisierte, kontrollierte Studie über einen hohen Evidenzgrad.

Nurmio und Alanko (1973) stufen die Applikation von 8 g Calcium (Astra 2045®) als erfolgreich ein. Der Studienaufbau setzt sowohl eine Randomisierung als auch eine Verblindung ein.

Bezüglich der Dosierungen des Calciums fordert Goff (1999) 2 g Calcium pro 100 kg KG. Die Veröffentlichung wurde dem Studientypen der Expertenmeinungen/

Editorials/ Consensus Reports zugeteilt. Mullen (1975, 1977) empfiehlt eine intravenöse Gabe von mindestens 8 g Calcium als Calciumborogluconat. In einer sogenannten „anderen kontrollierten Studie“ konnte zwischen einer Infusion von 12,36 g Calciumborogluconat und einer Infusion von 8 g Calcium plus 500 mg Magnesiumaspartat kein signifikanter Unterschied im Heilungserfolg nachgewiesen werden (Mullen, 1975). Oetzel (1988 I) empfiehlt stattdessen eine Applikation von 500 ml 23 %-iger Calciumborogluconatlösung, was einer Dosis von 10,8 mg Calcium entspricht. Die Veröffentlichung wurde ebenfalls als Expertenmeinung/ Editorials/ Consensus Reports eingestuft und verfügt somit über einen eingeschränkten Evidenzgrad. Miittinen et al. (1993) untersuchen in ihrer Studie den Behandlungserfolg einer intravenösen Applikation von 9 g Calcium („Borocalcium comp. 30“) mit Magnesium- und Phosphorzusatz. Diese „andere kontrollierte Studie“ führte zu dem Ergebnis, dass eine einmalige Infusion von 9 g Calcium nicht ausreicht, um Gebärpause-Patienten zu heilen. Nurmio und Alanko (1973) untersuchten die Wirkung des Präparates Astra 2045® in einer Dosierung von 4 g beziehungsweise 8 g Calcium. Die Ergebnisse zeigen, dass eine Dosis von 8 g Calcium eine Heilungsrate von 82,9 % erzielt. Ähnliche Ergebnisse zeigte Fenwick (1969), dessen Arbeit mit einer Dosierung von 8,5 g Calcium den höchsten Behandlungserfolg (89 %) nachwies.

Die Arbeit von Doze et al. (2008) führte zu der Schlussfolgerung, dass eine intravenöse Applikation von 450 ml (1,56 g Calcium/100 ml) ein ausreichendes Volumen darstellt, um Milchfieber zu heilen.

Braun et al. (2006) setzen in ihrer randomisierten, kontrollierten Studie, in der der Behandlungserfolg einer Sturzinfusion einer Dauerinfusion gegenübergestellt wird, 31,3 g Calciumgluconat und Borogluconat sowie 19,7 g Magnesiumhypophosphit (Calcamyl 40MP®) ein. In einer weiteren Studie von Braun et al. (2004) wurden 18,78 g Calciumgluconat und -borogluconat beziehungsweise 11,82 g Magnesiumhypophosphit eingesetzt. Bei den letztgenannten Versuchen handelte es sich nicht um Dosisfindungsversuche.

Als Nebenwirkung der intravenösen Calciumsubstitution kann es durch die kurzzeitige intra- und postinfusale Überschreitung der physiologischen Maximalwerte des Calciumblutspiegels zu perakuten Störungen des Herz-Kreislaufsystems mit Verschlechterung des Allgemeinbefindens oder aber bis hin zu Todesfällen kommen

kann (Hapke, 1974). Nach Hapke (1974) gelten 40 mg/dl Serumcalcium als toxischer Grenzwert. In einem tierärztlichen Gutachten von Ahlers et al. (1987) wird ebenfalls auf die Erkenntnisse von Hapke (1974) verwiesen. Sollte eine wiederholte Behandlung indiziert sein, so empfiehlt Daerr et al. (1971) entsprechend das Einhalten eines 6-stündigen Abstandes zur Erstinfusion. Bei mehrfacher Calciumapplikation und Therapieresistenz sollte eine Infusion mit Glukose und Leberschutzpräparaten eingeleitet werden (Grötzner, 1975). Eine gestörte Leberfunktion reduziert die Toleranz gegenüber Calciuminfusionen und führt häufig zu Komplikationen mit letalem Ausgang (Stöber und Dirksen, 1982). Vor allem ältere Tiere, die durch eine Vorbelastung mit einer gestationsbedingten, larvierten Hepatose und Nephrose geschwächt sind, können am so genannten hepato-renalen-muskulären Syndrom erkranken (Bostedt, 1993), wobei sich Elektrolyt-homöostasestörungen sowie muskuläre, renale und hepatogene Funktionsstörungen gegenseitig negativ verstärken können (Bostedt und Bless, 1993).

Der therapeutische Einsatz von Phosphorzusätzen wird unter anderem von Bostedt (1973), Bostedt et al. (1979) und Saalfeld (1974) empfohlen. Eine 2%ige Calciumhypophosphitlösung konnte in Untersuchungen von Bostedt (1973) und Bostedt et al. (1979) bei Nachbehandlungen einen Therapieerfolg erzielen, der aber nicht statistisch belegt werden konnte. Auch die therapeutische Wirkung von Calcium-Magnesium-Lösungen wurde von Bostedt et al. (1979) geprüft. Meschke (1997) wiederum untersuchte in einer Feldstudie die Wirkung unterschiedlich dosierter Calciumlösungen und Kombinationspräparaten mit Magnesium- und Phosphorzusätzen, zeigte jedoch nur einen nicht signifikant unterschiedlichen Behandlungserfolg auf. Als Dissertation wurde diese Veröffentlichung nicht in die Datenanalyse einbezogen. Sachs und Hurwitz (1974) untersuchten in einer randomisierten, kontrollierten Studie die Wirkung von 9,6 g Calcium als Calciumborogluconat und Calciumglycerophosphat (6,5 g – 10,9 g Calcium plus 3,6 g – 5,4 g Phosphat). In einer ersten Untersuchung wurde an gesunden Tieren der Anstieg der Plasmaphosphat Spiegel überprüft, während in einer zweiten Untersuchung an Gebärpärese erkrankte Tiere eingesetzt wurden, um den therapeutischen Effekt der Lösungen zu demonstrieren. Beide Medikamente vermochten sowohl bei gesunden als auch kranken Tieren den Plasma-calciumspiegel zu heben. Eine Applikation von Calciumglycerophosphat ließ den

Plasmaphosphatspiegel der Versuchstiere ebenfalls steigen. Insgesamt werden beide Lösungen als therapeutisch nutzbar eingestuft.

Neben Elektrolytgaben können zur Therapie der Hypocalcämie post partum auch Vitamin D₃-Metabolite verabreicht werden (Barlet und Davicco, 1992). Die therapeutische Applikation von Vitamin D₃-Metaboliten bewirkt eine Steigerung der enteralen Absorption von Calcium und Phosphat. In der Publikation von Barlet und Davicco (1992) konnte gezeigt werden, dass eine Zweitbehandlung mit intramuskulärer und intravenöser Applikation von 700 µg 1 α-Hydroxycholecalciferol einen signifikanten und stabilen Anstieg der intravasalen 1,25 (OH)₂D₃-Konzentration und der Phosphorkonzentration bewirkte. Eine zweite Calciuminfusion hatte keine entsprechend erfolgreiche therapeutische Wirkung. Zepperitz (1993) zeigte, dass eine Kombination aus intravenöser Calciuminfusion und intramuskulärer Injektion von 1α-Hydroxycholecalciferol keinen besseren Therapieerfolg bewirkte als eine alleinige Calciuminfusion. Die Inzidenz von Rezidiven konnte nicht verringert werden. Die genannten Studien wurden als randomisierte, kontrollierte Studien eingestuft. Dementsprechend hoch kann ihre Evidenz angenommen werden.

Olson et al. (1973) prüften die Wirkung unterschiedlicher 25-Hydroxycholecalciferol-Dosierungen (0,5 - 2,0 mg 25-OHD₃). 6 von 11 Versuchstieren wurden innerhalb 13 Stunden geheilt. Sowohl 1 mg als auch 2 mg 25-Hydroxycholecalciferol werden als effektive Dosis zur Therapie der Paresis puerperalis angesehen. Bei der Untersuchung handelt es sich um eine Fallserie mit geringer Probandenzahl. Entsprechend vorsichtig sind die Ergebnisse zu bewerten. Eine nachfolgende Feldstudie zu Prävention eines Rezidivs zeigte, dass eine intravenöse Applikation von 1,0 mg 25-Hydroxycholecalciferol vor Calciumsubstitution nicht sinnvoll ist. Ursache hierfür wird in der fehlenden Umwandlung von 25-Hydroxycholecalciferol in 1,25-Dihydroxycholecalciferol bei hohen Serumcalciumspiegeln gesehen.

Gelfert et al. (2004) setzen in ihrer Studie Dexamethason in Kombination mit Calciumborogluconat therapeutisch ein. Die Wirkung des Cortisons wird jedoch mit Calciumborogluconatgaben gegen zusätzliche orale Calcium und Phosphorgaben geprüft. Somit ist der alleinige therapeutische Einfluß von Dexamethason nicht bestimmbar.

Naloxon stellt in der Arbeit von Sciorsci et al. (2001) einen Bestandteil des Therapeutikums dar. Der Heileffekt von Naloxongaben erwies sich jedoch als nicht signifikant höher als bei alleinigen Calciumgaben. In einer zweiten Studie wurde die zusätzliche Substitution mit Naloxon getestet. Die Ergebnisse zeigen einen signifikant höheren Anteil an geheilten Tieren und Wiederholungsbehandlungen waren signifikant reduziert. Daher wird von einer Interaktion der endogenen opioiden Peptide mit der intrazellulären Aufnahme von Calcium ausgegangen und eine niedrige Gabe von Naloxon als Therapie gegen Gebärparese vorgeschlagen. Naloxon ist jedoch in Deutschland nach der Verordnung des Rates 2377/90/EWG („Rückstandshöchstmengenverordnung“) nicht für lebensmittelliefernde Tiere zugelassen (Verordnung EWG 2377/90, 1990).

Rogers (1985) empfiehlt zusätzlich zur Calcium- und Magnesiumsubstitution die Anwendung von Akupunkturtechniken. Die als Expertenmeinung / Editorials / Consensus Reports eingestufte Veröffentlichung weist keinen kontrollierten Studienaufbau auf, so kann der therapeutische Erfolg der Akupunktur nicht bewertet werden. Auch Zepperitz et al. (1989) applizieren Calciumgluconatlösung subkutan in Reflexzonen. Eine Senkung der Rezidivrate war jedoch auch in diesem randomisierten, kontrollierten Versuch nicht nachweisbar.

Die als Downer Cow Syndrom bezeichnete Komplikation des Milchfiebers geht mit einem Festliegen der Tiere für mehr als 24 Stunden einher. Waage et al. (1993) halten die Zeitspanne von Eintritt der Erkrankung bis zum Therapiebeginn entscheidend für den Therapieerfolg der Erkrankung. Neben dem Ausgleich der Elektrolythomöostasestörung sind pflegerische Maßnahmen bei festliegenden Patienten von großer Bedeutung. Kumar et al. (1992) beschreiben in ihrer als Einzelfallbeschreibung eingeteilten Arbeit den Krankheitsverlauf eines am Downer Cow Syndrom erkrankten Rindes. Als Therapeutikum wurden erfolgreich Medikamente wie Neurobion verabreicht, die in der Humanmedizin bei paretischen oder paralytischen Patienten genutzt werden. Eine individuelle Tränkung und Fütterung sowie das Einsetzen eines Vergrittungsgeschirrs zur Verhinderung des Vergrätschens der Hintergliedmaße bei Aufstehversuchen können in schweren Fällen notwendig sein. Ischämische Nekrosen und Druckschäden sollten durch täglich mehrfaches Wenden und Aufstehhilfen vermieden werden. Cox (1982) sowie

Bostedt (1993) empfehlen darüber hinaus die Schaffung einer möglichst weichen Boxenunterlage, wie zum Beispiel eine Tiefstreubox.

Da die untersuchten Veröffentlichungen zum Thema der Therapie der Hypocalcämie post partum des Rindes sehr unterschiedliche Therapieformen untersuchen und eine übergreifende statistische Gesamtauswertung nicht möglich ist, kann die bestmögliche therapeutische Intervention nicht ohne weiteres benannt werden. Insgesamt kann den zahlreichen Publikationen entnommen werden, dass eine Therapie stets frühzeitig eingeleitet werden sollte, um durch Festliegen hervorgerufene Komplikationen zu vermeiden. Zur Anhebung des vasalen Calciumspiegels scheint eine parenterale Applikation von Calciumlösungen als therapeutische Sofortmaßnahme am geeignetsten. Bezüglich der notwendigen Dosierung der Elektrolytlösung orientieren sich die meisten Publikationen an dem von Goff et al. (1999) angegebenen Richtwert von 2 g Ca/100 kg KG. Zur Vermeidung unerwünschter Nebenwirkungen sollte zusätzlich stets die Klinik des Patienten beachtet werden. Je nach Art und Ausprägung der vorliegenden Elektrolytstörungen werden darüber hinaus Phosphor- und Magnesiumgaben eingesetzt.

7.8.3 Therapie der Nachgeburtsverhaltung beim Rind

Primär haben Therapieversuche zur Nachgeburtsverhaltung beim Rind das Ziel, den Ausstoß der retinierten Eihäute und des sonstigen Gebärmutterinhalts zu bewirken und so die mit der Erkrankung assoziierten Komplikationen, wie beispielsweise Endometritiden, Fertilitätsprobleme sowie verminderte Leistungsfähigkeit der Tiere zu minimieren (Bostedt und Sobiraj, 1985). Für die genannten Komplikationen können pathogene Erreger verantwortlich gemacht werden, die sich beim Verbleiben der Nachgeburt im Uterus stark vermehren und entweder lokale Entzündungen oder aber auch generalisiert eine puerperale Intoxikation bedingen können (Paisley et al., 1986; Grunert und Grunert, 1990; Laven, 1995; Ahlers et al., 2000 I, 2000 II). Eine erfolgreiche Therapie muss daher vorrangig pathogene Mikroorganismen eliminieren. So ist es nicht verwunderlich, dass die manuelle Entfernung der Secundinae sowie der Einsatz von Antibiotika die am häufigsten eingesetzten Therapieformen darstellen (Laven, 1995; Laven und Peters, 1996; Ahlers et al., 2000 I, 2000 II). Kudlac (1991) bezeichnet neben dem manuellen Lösungsversuch und einer lokalen

und/oder systemischen Antibiose auch die Stimulation der Uterusaktivität sowie des Immunsystems als erfolgreichen Therapieansatz der Nachgeburtshaltung.

Die manuelle Abnahme der Nachgeburt kann als Frühabnahme (12 bis 24 Stunden post partum) bei leichten Störungen des Lösungsprozesses oder als Spätabnahme (72 bis 96 Stunden post partum) bei Vorliegen einer unreifen Plazenta durchgeführt werden (Grunert, 1985; Laven und Peters, 1996). Gelingt die manuelle Extraktion nicht, so empfehlen Frerking (1977) und auch Grunert (1983) einen weiteren Versuch nach zwei bis drei Tagen. Die Veröffentlichung von Frerking (1977) konnte von keinem Peer Reviewer einem Studientypen zugeteilt werden, so dass ihre Evidenz nicht beurteilt werden kann. Die als Expertenmeinung eingestufte Arbeit von Grunert (1983) basiert vermutlich auf subjektiven Erfahrungswerten und ist nicht wissenschaftlich belegt. Auch die spätere Veröffentlichung von Grunert (1985) ist als Expertenmeinung nicht evidenzstark. Die Arbeit von Laven und Peters (1996) wurde zum Studientypen des nicht-systematischen Review zugeteilt und kann nur einen Überblick über aktuelle Veröffentlichungen zum Thema liefern.

Bezüglich der Durchführung einer manuellen Abnahme der Secundinae werden in der Literatur unterschiedliche Angaben gemacht. So werden sowohl ein leichter Zug an den heraushängenden Secundinae aber auch die Totalexstirpation der Karunkel empfohlen (Glock, 1996; Laven und Peters, 1996). Die manuelle Extraktion soll hierbei unter Vermeidung von Uterusverletzungen und unter hygienischen Bedingungen geschehen (Grunert, 1983; Kudlac, 1991). Dies soll eine Schädigung der lokalen Abwehrmechanismen sowie eine Schwächung der Kuh minimieren (Gloor, 1965; Arthur, 1979; de Bois, 1982; Grunert, 1983). Die Publikation von Gloor (1965) stellt eine Expertenmeinung dar und ist entsprechend evidenzschwach. Dennoch wird häufig Bezug auf sie genommen. Auch die Veröffentlichung von Grunert (1983) muss als Expertenmeinung als nicht sehr evidenzstark eingestuft werden. Arthur (1979) beschreibt die manuelle Extraktion der Nachgeburt in einer als nicht-systematischen Review eingestuften Arbeit. Diese fasst, wie bereits beschrieben, die aktuellen Veröffentlichungen zu einem Thema zusammen, ohne diese statistisch aufzuarbeiten.

Trotz der aufgezeigten Gefahren nutzen viele Autoren den Therapieansatz der manuellen Abnahme der Secundinae, der die Stallhygiene verbessern und durch

Entfernung des organischen Materials im Uterus das optimale Milieu für Bakterienwachstum entfernen soll (Arthur, 1979; De Bois, 1982).

Insgesamt werden unterschiedliche Angaben zur Wirkung der manuellen Nachgeburtsabnahme gemacht. So sollen Uterusinvolution sowie die Aufnahme der Ovaritätigkeit nach Kudlac (1991) durch manuelle Abnahme der Secundinae komplikationsloser verlaufen. Diese Aussage trifft der Autor nach Durchführung einer als Fallserie angelegten Studie. Fallserien können wie auch Einzelfallbeschreibungen wichtige Hinweise zu Therapieverläufen liefern und werden gerade in der Tiermedizin häufig als Informationsquellen genutzt, wenn stärkere Evidenz fehlt. Dennoch entspricht dieser Studientyp nicht dem Goldstandard einer Therapiestudie und weist keine statistische Validität auf, da auf eine Kontrollgruppe verzichtet wird.

Drillich et al. (2006 II) konnten in ihrer Studie keinen günstigeren Puerperalverlauf und keine verbesserte Fruchtbarkeit nach manueller Abnahme nachweisen als nach alleiniger antibiotischer Therapie. Ähnliches gilt für die Untersuchungen von Heinonen und Heinonen (1989), die weder einen positiven noch negativen Einfluß der manuellen Abnahme der Nachgeburt auf Fruchtbarkeitskennzahlen finden konnten. Ihre Ergebnisse erzielten sie mit Hilfe eines als „andere kontrollierte Studie“ eingestuftes Versuchsaufbaus. Die Arbeit von Drillich et al. (2006 II) wurde hingegen als evidenzstärker, das heißt als randomisierte, kontrollierte Studie bewertet.

Gegner der manuellen Extraktion der Nachgeburt warnen vor einem erhöhten Infektionsrisiko durch Schädigung der Uterusschleimhaut und folglich einer erhöhten Inzidenz der Endometritis (Bolinder et al., 1988; Laven, 1995). Bolinder et al. (1988) vergleichen in ihrer randomisierten, kontrollierten Studie den therapeutischen Ansatz der manuellen Nachgeburtsabnahme gegenüber keiner Intervention. Eine manuelle Abnahme wird von den Autoren nicht empfohlen. Die Veröffentlichung von Laven (1995) konnte keinem Studientypen zugeordnet werden.

Eine vollständige Abnahme der Secundinae gelingt nach Grunert und Grunert (1990) in den seltensten Fällen, da die Uterushornspitzen außerhalb der Reichweite der Hand des Tierarztes liegen. Darüber hinaus bleiben zumindest auf mikroskopischer Ebene stets fetale Zottenreste in den Karunkelkrypten zurück. Gloor (1965) wies in seiner Publikation darauf hin, dass eine manuelle Extraktion der Nachgeburt zu Verletzungen führen und das Eindringen von Keimen erleichtert werden kann. Dies führt wiederum zu schweren Störungen des Allgemeinbefindens. Als Experten-

meinung basiert diese Aussage jedoch nicht auf einer kontrollierten Studie, sondern auf der subjektiven Erfahrung des Autors.

Vandeplassche (1981) zeigte, dass eine manuelle Abnahme der Nachgeburt die Phagozytoseleistung uteriner Leukozyten nachhaltig hemmt. Darüber hinaus können Mikroläsionen nach Grunert (1983) das Verkleben von Kotyledonen und Karunkel verstärken. Entsprechend bezeichneten De Bois (1982) und Grunert (1983) einen Abnahmeversuch der Nachgeburt bei einer vermuteten Resistenzschwäche des Muttertieres als kontraindiziert. Auch weisen viele Autoren auf die Gefahr der Keimeinschleppung in den Uterus hin (Bretzlaff et al., 1982; de Bois, 1982; Herschler und Lawrence, 1984). Bretzlaff et al. (1982) stützen ihre Ergebnisse dabei auf eine Fallserie, die wie beschrieben besonders in der Tiermedizin als wichtige Informationsquelle eingestuft werden kann, jedoch aufgrund ihres Aufbaus nicht statistisch valide ist. Die Publikation von De Bois (1982) stammt aus einem Buch und wurde somit nicht untersucht. Herschler und Lawrence (1984) letztlich weisen ihre Aussagen in einer „anderen kontrollierten Studie“ nach. Die Metritis-Inzidenz durch Keimeinschleppung lag in der Versuchsgruppe der manuellen Nachgeburtsabnahme plus lokaler Antibiose bei 75 %, nach subkutaner Fenoprostalengabe hingegen nur bei 41 %.

Als therapeutische Alternative steht der Einsatz von Antibiotika zur Verfügung. Dabei wird die intrauterine Applikation von vielen Autoren empfohlen und soll bereits im Uterus vorhandene Erreger in ihrem Wachstum einschränken oder idealerweise eliminieren (Kudlac, 1991; Ahlers et al., 2000 I). Die Wirkung dieser Medikamente wird jedoch durch verschiedene Bedingungen erschwert. Pathologische Veränderungen im Endometrium können die Absorption verringern und zu einer Unterdosierung des Antibiotikums mit nachfolgender Resistenzbildung führen (Ungemach, 1999). Auch große Flüssigkeitsmengen im Uterus können die antibiotische Wirkung des Medikamentes verringern (Dinsmore et al., 1996). Bei gleichzeitig durchgeführter manueller Abnahme der Secundinae kann es durch Resorption des Therapeutikums durch Mikroläsionen des Endometriums zu erhöhten Rückständen in Milch und Fleisch kommen (Paisley et al., 1986; Bolinder et al., 1988; Dinsmore et al., 1996). Die Arbeiten von Ungemach (1999) sowie Dinsmore et al. (1996) stellen keine Therapiestudien dar und wurden entsprechend nicht in die Untersuchung einbezogen.

Zur lokalen Therapie der Nachgeburtshaltung werden Wirkstoffe als Uterusstäbe oder in flüssiger Form verabreicht. Der Einsatz von Aminoglycosiden, wie beispielsweise Gentamycin, Streptomycin, Kanamycin oder Neomycin ist jedoch aufgrund der anaeroben Bedingungen im Uterus nicht sinnvoll (Olson et al., 1984; Paisley et al., 1986). Auch Sulfonamide und Nitrofurane sind aufgrund von Zelldetritus in der Gebärmutter nach Olson et al. (1985) unwirksam. Der lokale Einsatz von Penicillinen ist ebenfalls ungünstig, da viele Erreger Penicillinasen bilden können. Penicillinasefeste Isoxazolylpenicilline, wie Cloxacillin, jedoch können in Kombination mit Ampicillin eingesetzt werden (Ahlers et al., 2000 I, 2000 II; Drillich et al., 2003). Eine lokale Ampicillin-Cloxacillin-Kombinationstherapie zeigte sich in Studien von Ahlers et al. (2000 I, 2000 II) gegenüber der Gabe von Tetracyclin als effektivere Medikation, wenngleich dieses Ergebnis nicht statistisch signifikant war. Beide Studien verfügen als „andere kontrollierte Studien“ über eine Art Kontrollgruppe. Ihre Evidenzstärke ist als mittelmäßig einzustufen.

Tetracycline versprechen generell gute therapeutische Wirkungen beim Einsatz gegen die der Nachgeburtshaltung meist folgenden akuten Endometritis. Tetracyclinhaltige Uterusstäbe konnten in einer Studie von Geiser et al. (1995) im Gegensatz zu jodhaltigen Uterusstäben systemische Infektionen verhindern. Heinonen und Heinonen (1989) wiesen gegenüber einer Kontrollgruppe eine geringere Endometritisinzidenz nach lokaler Tetracyclintherapie nach. Auch die Applikation von Oxytetracyclin in gelöster Form vermag die Inzidenz von Fieber im Frühpuerperium zu senken. Es konnte in der randomisierten, kontrollierten Studie jedoch kein Einfluß auf die Fruchtbarkeitskennzahlen nachgewiesen werden (Stevens et al., 1995). In randomisierten, kontrollierten Studien beobachteten Callahan et al. (1988) und Stevens et al. (1995) bei intrauterin mit Oxytetracyclin behandelten Tieren seltener Fieber als bei den mit Fenoprostalen, beziehungsweise unbehandelten Kontrolltieren. Darüber hinaus konnte eine geringere Prävalenz puerperaler Endometritiden festgestellt werden. Beide Studien wurden zum Studientypen der randomisierten, kontrollierten Studie zugeteilt. Ihre Evidenzstärke ist entsprechend hoch. Cairoli et al. (1993) wiesen einen signifikanten Unterschied zwischen den zwei Therapiegruppen gegenüber einer unbehandelten Kontrollgruppe nach. Ein signifikanter Unterschied zwischen der intra uterinen Applikation von Oxytetracyclinhydrochlorid und intra uterinen Applikation von Tetracyclinhydrochlorid plus Benzylamin konnte jedoch nicht bestätigt werden. Die Studie

wurde als randomisierte, kontrollierte Studie ohne Verblindung durchgeführt. Darüber hinaus untersuchten Mutiga et al. (1977) die Wirkung von Tetracyclingenaben in uteri. Als Kontrollgruppe dieser randomisierten, kontrollierten Studie wurden gesunde Tiere unbehandelt belassen. Die Autoren befanden die Applikation von tetracyclinhaltigen Pessaren als erfolgversprechende Therapieform. Drillich et al. (2005) verglichen die Wirkung von Oxytetracyclin-Uterusstäben plus manueller Ablösung mit der Wirkung zusätzlicher intramuskulärer Etiprostongaben. Nur bei Auftreten von Fieber wurde eine systemische Antibiotikagabe vorgenommen. Die Autoren stellen einen signifikanten Einfluß des Betriebes auf den Heilungserfolg fest, nicht jedoch des Therapieansatzes. So war der Abgang der Nachgeburt schneller und die Inzidenz von Metritiden geringer bei Betrieben, die Stroheinstreu einsetzten. Das Fazit dieser randomisierten, kontrollierten Studie lautet demnach, dass die zusätzliche Applikation von Etirposton im Frühpuerperium verglichen mit einer alleinigen lokalen Oxytetracyclintherapie keine signifikanten Vorteile bezüglich der Heilungsrate bringt. Goshen et al. (2006) untersuchten die Wirkung von intra uteri appliziertem Chlortetracyclin in Fällen von Nachgeburtshaltung sowie klinischer Metritis gegenüber einer unbehandelten Kontrollgruppe. Die Ergebnisse der als randomisierten, kontrollierten Studie eingestuften Arbeit zeigten, dass die Therapie der Nachgeburtshaltung keinen Effekt auf die Fruchtbarkeit oder Milchproduktion der Tiere hatte. Die intrauterine Anwendung von Chlortetracyclin war hingegen in der Lage, die negativen Effekte der klinischen Metritis auf Fruchtbarkeit und Milchleistung zu verhindern. Dutta et al. (1988) vergleichen in einer randomisierten, kontrollierten Studie verschiedene Breitspektrumantibiotika, die intrauterin appliziert werden, und stufen sie als gleichermaßen effektiv ein.

Nach Paisley et al. (1986) werden die bislang intrauterin angewendeten Antibiotika den genannten Bedingungen nicht Herr. Eine vollständige Eliminierung der Erreger ist auch bei wiederholter antibiotischer Behandlung vor der dritten Woche post partum nicht zu erreichen (Bostedt et al. 1979; de Bois 1982; Ahlers et al. 2000 II). Dementsprechend kann die Entstehung einer Endometritis durch die Therapie mehreren Autoren zufolge nicht verhindert werden (Bretzlaff et al. 1982; de Bois 1982). Im Gegenteil wird durch die Hemmung der bakteriellen Lysis der Nachgeburt und die Störung der uterinen Phagozytose gar der Abgang der Nachgeburt verzögert (Arthur 1979; Paisley et al. 1986).

Darüber hinaus ist das Risiko der Entstehung resistenter Keime durch übermäßige oder unsachgemäße Antibiotikagaben allgemein bekannt und zu berücksichtigen (Bostedt et al., 1979; de Bois, 1982; Bostedt und Sobiraj, 1985). Außerdem muss das Risiko der Rückstände von Hemmstoffen in tierischen Lebensmitteln stets berücksichtigt werden.

Aufgrund dieser ungünstigen pharmakokinetischen Voraussetzungen für eine lokale Therapie stellt die parenterale Antibiose eine therapeutische Alternative dar. Spätestens wenn es zu Störungen des Allgemeinbefindens oder dem Anstieg der Körpertemperatur kommt, ist neben der lokalen Antibiotikagabe eine parenterale Behandlung indiziert (Grunert, 1983; Olson et al., 1986; De Kruif, 1994). Nach Gustafsson (1984) und Paisley et al. (1986) werden nach parenteraler Antibiotikagabe im Uterusgewebe vergleichbare Wirkstoffkonzentrationen erreicht wie im Blut. Nach Gustafsson (1984) besteht der Vorteil der systemischen Therapie gegenüber der Kombination aus manuellem Abnahmeversuch der Nachgeburt und lokaler Antibiotikagabe in dem geringen Grad der Irritation des Uterusendometriums. Die Arbeit wurde nicht in die Auswertung einbezogen, weil es sich nicht um eine Therapiestudie zur Behebung der Nachgeburtshaltung handelt. Eine Keimverschleppung ist im Gegensatz zur lokalen Antibiotikagabe nicht zu befürchten (Arthur, 1979; Grunert, 1983; Bolinder et al., 1988).

Die systemische Verabreichung von Sulfonamiden, Cephalosporinen sowie Trimethoprim ist ein wirksames Therapeutikum bei Infektionen des Uterus mit *E. coli* (Gustafsson, 1984). Drillich et al. (2003, 2004) zeigten in einer randomisierten, kontrollierten Studie einen mit der konventionellen Therapie gleichwertigen Behandlungserfolg durch systemische Ceftiofurgaben. Die Fruchtbarkeitskennzahlen „erster Östrus“ sowie die „Günstzeit“ zeigten keine signifikanten Unterschiede, während Trächtigkeitsraten bis zum Tag 200 post partum statistisch signifikant höher lagen. Die Autoren bewerten systemische Ceftiofurgaben bei Tieren mit einer Temperatur von über 39 Grad als Möglichkeit, einen sinnvollen und reduzierten Einsatz von Antibiotika bei lebensmittelliefernden Tieren zu praktizieren. Die Arbeit von Drillich et al. (2006 I) untersuchte die Fragestellung, ob prophylaktische Ceftiofurgaben wirksamer sind als die Strategie, nur solche Tiere antibiotisch abzudecken, die Fieber zeigen. Die Ergebnisse dieser randomisierten, kontrollierten Studie fordern ebenfalls einen gezielten Umgang mit Antibiotika, weil eine

prophylaktische systemische Antibiotikabehandlung der selektiven systemischen Antibiose bei Fieber nicht überlegen war. Der Vergleich dreier unterschiedlicher lokaler Behandlungsstrategien mit der systemischen Gabe von Ceftiofur im Falle von Fieber zeigte ebenfalls die Überlegenheit dieses therapeutischen Ansatzes (Drillich et al., 2006 II).

Als Alternative zum Antibiotikaeinsatz schlagen einige Autoren die lokale Anwendung von sogenannten Desinfizienzien vor (de Bois 1982; Paisley et al. 1986; Peters und Laven 1996). Nach Vandeplassche (1981) ist diesbezüglich darauf zu achten, dass keine reizenden Lösungen in den Uterus verbracht werden. In einer als randomisierten, kontrollierten eingestuften Studie verglichen Geiser et al. (1995) den therapeutischen Nutzen einer intrauterinen Anwendung einer PVP-Jodlösung mit der einer lokalen Tetracyclinbehandlung. Die Ergebnisse zeigten einen früher einsetzenden Östrus bei den Kühen, die mit Jodlösung therapiert wurden. Die Gesamtträchtigkeitsrate hingegen lag niedriger als bei lokal-antibiotisch behandelten Tieren. Dennoch empfehlen die Autoren eine Anwendung von PVP-Jodlösungen als alternative Therapie. Auch Brooks et al. (2001) vergleichen in einer randomisierten, kontrollierten Studie die Wirkung von antibiotischen und jodhaltigen Pessaren. Es konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapieansätzen nachgewiesen werden.

Neben der antibiotischen Behandlung werden auch Oxytocin, β -Blocker, Ergometrine, $\text{PGF}_{2\alpha}$ oder auch der Einsatz von Kollagenasen beschrieben (Gustafsson, 1984; Peters und Laven, 1996).

Durch Verabreichung von Oxytocin wird sowohl die Kontraktionsfrequenz als auch die Kontraktionsdauer der Muskulatur des Uterus gesteigert (Eulenberger et al., 1987; Kündig et al., 1990). Dabei hat Oxytocin eine Wirkungsdauer von maximal zwei Stunden. Die Studie von Kündig et al. (1990) stellt keine Therapiestudie dar und wurde daher nicht in die Berechnungen einbezogen. Das synthetische Analog Carbetocin ist hingegen über einen Zeitraum von zwei bis acht Stunden wirksam (Eulenberger et al., 1987). Bei Einsatz von Oxytocin muss in jedem Fall die unterschiedliche Sensibilisierung des Uterus in Abhängigkeit von den jeweils vorhandenen endogenen Östrogenspiegeln beachtet werden (Arthur, 1979; Kündig et al., 1990).

Viele Autoren untersuchten den therapeutischen Erfolg von Oxytocin. Eulenberger et al. (1987) konnten mit einer Carbetocin-Injektion innerhalb der ersten sechs Stunden post partum den Nachgeburtsabgang beschleunigen. Dagegen erzielten Hickey et al. (1984) in einer randomisierten, kontrollierten, doppelt-verblindeten Studie keine Senkung der Inzidenz von Nachgeburtsverhaltungen mit Oxytocin. Diese evidenzstarken Studien sind nicht als Therapiestudie im engeren Sinne zu beurteilen, weil es sich um eine metaphylaktische Intervention handelt. Auch Stevens und Dinsmore (1995) konnten durch Oxytocingaben innerhalb der ersten zwei Stunden post partum weder die Inzidenz von Nachgeburtsverhaltungen senken, noch die Fruchtbarkeitsergebnisse verbessern. Nach einmaliger Carbetocininjektion zeigten Eulenberger et al. (1987) wiederum signifikant verbesserte Konzeptionsergebnisse. Der therapeutische Nutzen des Oxytocins oder eines seiner Analoga liegt in der Beschleunigung des Nachgeburtsabganges sowie der Oberflächenverkleinerung des Uteruslumens (Gloor, 1965). Blut- und Lymphgefäße werden entsprechend komprimiert und der sogenannte Leukozytenschutzwall verstärkt. Außerdem soll der Verschluss der Cervix das Eindringen von pathogenen Keimen verhindern. Die Aussagen werden anhand einer Expertenmeinung getroffen und sind nicht durch eine Therapiestudie belegt.

Nach Oettel (1996) bewirkt Oxytocin das Einsetzen von Gebärmutterkontraktionen und steigert den Uterustonius, so dass Nachgeburtsanteile ausgestoßen werden. Präventiv wird das Hormon häufig eingesetzt (Peters und Laven, 1996), wirkt jedoch nur auf einen durch oestrogene sensibilisierten Uterus und kann nur eine gewisse Zeitspanne post partum als Therapeutikum verwendet werden. So ist die Reaktivität des Myometriums in den ersten zwei Tagen post partum am stärksten, nimmt während des 4. und 5. Tages post partum deutlich ab und erreicht eine Refraktärphase vom 6. bis zum 10. Tag post partum. Ab dem 11. Tag post partum kann wieder ein schwächerer Effekt ausgelöst werden (Eiler et al., 1984; Eulenberger et al., 1987). Paisley et al. (1986) sowie Peters und Laven (1996) halten den therapeutischen Effekt von Oxytocin für nur eingeschränkt, weil eine Uterusatonie ohne Störung des Lösungsprozesses in den Placentomen nur in 1 % – 2 % der Fälle die Ursache für eine Retentio secundinarum sei (Peters und Laven, 1996).

In einer Studie von Eulenberger et al. (1987) wurde mit Hilfe des β -Blockers Carazolol der Nachgeburtsabgang nach Zwillingsgeburten beschleunigt. Der als

„andere kontrollierte Studie“ eingestufte Studientyp kann aufgrund einer zu gering angelegten Studienpopulation nicht statistisch ausgewertet werden, was die Ergebnisse insgesamt invalide macht. Auch Ingarden und Balcerek (1995) nutzten Carazolol therapeutisch und zeigten eine Verbesserung der Fruchtbarkeits-ergebnisse. Als „andere kontrollierte Studie“ ist die Evidenzstärke dieser Studie ähnlich der Arbeit von Eulenberger et al. (1987).

Ergometrine steigern den Uterustonius und können bei Uterusatonien therapeutisch eingesetzt werden (Franz et al., 1979; Gustafsson, 1984; Peters und Laven, 1996). In Studien von Eulenberger et al. (1987), Kündig et al. (1990) und auch Franz et al. (1979) konnte jedoch kein therapeutischer nutzbarer Effekt durch die Applikation eines Ergometrins nachgewiesen werden.

Prostaglandin F_{2a} wird in der Veterinärmedizin aufgrund seiner luteolytischen Wirkung in erster Linie zur Induktion des Östrus, der Ovulationssynchronisation und Aborteinleitung beziehungsweise der Geburtsinduktion sowie zur Behandlung von Endometritiden, Pyometren und Follikel-Lutein-Zysten eingesetzt (Paisley et al. 1986). Beim Einsatz zur Behandlung der Nachgeburtshaltung wird dessen uterotonische Wirkung genutzt.

Der prophylaktische Einsatz von $PGF_{2\alpha}$ unmittelbar post partum soll in erster Linie geeignet sein, den Abgang der Nachgeburt zu beschleunigen und somit die Inzidenz von Nachgeburtshaltungen zu senken (Gross et al., 1986; Studer et al., 1986; Stocker und Waelchli, 1993; Stevens und Dinsmore, 1997). Sobiraj et al. (1998) hingegen konnten die Inzidenz der Nachgeburtshaltung bei Kühen in ihrer Studie durch Gabe eines $PGF_{2\alpha}$ -Analogon nicht verringern. Insgesamt wurden die genannten Studien nicht untersucht, weil es sich hierbei nicht um Therapiestudien im engeren Sinne handelt.

Im Gegensatz dazu finden sich relativ wenige Publikationen, die den therapeutischen Einsatz von $PGF_{2\alpha}$ oder seiner Analoga Fenoprostalen, Cloprostenol, Tiaprost oder Etiproston nach eindeutiger Diagnosestellung der Nachgeburtshaltung dokumentieren. Behandlungserfolge beziehen sich hier stets auf den Nachgeburtshaltung, den Verlauf des Puerperiums sowie weitere Fruchtbarkeitskennzahlen (Herschler und Lawrence, 1984; Studer und Holtan, 1986; Callahan et al., 1988; Stevens et al., 1995; Archbald et al., 1990; Risco et al., 1994; Melendez et

al., 2004). Herschler und Lawrence (1984) konnten in einer als „andere kontrollierte Studie“ eingestuften Untersuchung nachweisen, dass Fenoprostalen den Abgang der Nachgeburt beschleunigt und die Inzidenz von Endometritiden signifikant erniedrigt wird. Studer und Holtan (1986) publizierten eine Fallserie und kamen zu dem Ergebnis, dass Fenoprostalen ein wirksames Therapeutikum bei Nachgeburtshaltung ist. Die Studie von Callahan et al. (1988) vergleicht die Wirkung von subkutanen Fenoprostalengaben mit der intra uteri applizierten Oxytetracyclingabe. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Erhöhung der Inzidenz von Fieber und Metritis bei der Fenoprostalengruppe. Die Nachgeburt ging dagegen schneller ab. Bezüglich der Fertilität konnten die Autoren jedoch keine signifikanten Unterschiede feststellen. Auch Archbald et al. (1990) konnten in einer als „andere kontrollierte Studie“ eingestuften Arbeit keine Verbesserung der Fruchtbarkeit nach $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Gaben bestätigen. Risco et al. (1994) untersuchten in einer randomisierten, kontrollierten Studie die therapeutische Wirkung von GnRH plus $\text{PGF}_{2\alpha}$ mit der alleinigen Gabe von $\text{PGF}_{2\alpha}$. Die Konzeptionsrate sowie der Besamungsindex zeigten ähnliche Erfolge dieser unterschiedlichen Therapien.

Kollagenasen unterstützen den Lösungsprozess zwischen maternaler und fetaler Plazenta (Eiler und Hopkins, 1993). In ihrer Arbeit konnten Eiler und Hopkins (1993) durch Injektion bakterieller Kollagenasen innerhalb von 36 Stunden bei 71 % beziehungsweise 85 % der Fälle den Abgang der Secundinae bewirken. Eine manuelle Entfernung der Nachgeburt bei Kühen, die die Nachgeburt nicht spontan ausstießen, war nach Angaben der Autoren leicht möglich. Die Studie verfügt als „andere kontrollierte Studie“ zwar über eine Kontrollgruppe, die Nennung angewandter Einschlusskriterien sowie eine Randomisierung oder Verblindung unterblieben jedoch. Fecteau et al. (1996) wiesen in einer randomisierten, kontrollierten in vitro-Studie nach, dass Oxytetracyclingaben die Wirkung von Kollagenasen in bovinen Placentomen nicht hemmen.

Generell sind Kollagenasen in Deutschland nicht zugelassen und können daher nicht zur Behandlung der Nachgeburtshaltung des Rindes eingesetzt werden.

Bei Betrachtung der evidenzstärksten Studien zum Thema der Nachgeburtshaltung kann festgestellt werden, dass die Therapie dieser Erkrankung sehr unterschiedlich praktiziert wird. Die enge Verknüpfung der

Nachgeburtshaltung mit dem Auftreten akuter post partaler Metritis (Eiler, 1997; Drillich et al., 2003) und einer verschlechterten Fruchtbarkeitsleistung der Kuh in der folgenden Laktation (Peters und Laven, 1996; Eiler, 1997) machen zudem deutlich, dass eine als erfolgreich eingestufte therapeutische Intervention nicht allein das klinische Bild der Nachgeburtshaltung beheben muss.

Für die zukünftige Planung und Durchführung von Therapiestudien zum Thema der Nachgeburtshaltung des Rindes sollte daher insbesondere auf eine klare Definition des Outcomes geachtet werden. Als Heilerfolg sollten demnach nicht nur der klinisch sichtbare Abgang der Nachgeburt, sondern in Anlehnung an Drillich et al. (2006 I) zusätzlich Fruchtbarkeitszennzahlen wie die Gesamtträchtigkeitsrate, der Besamungsindex oder die Günstzeit gewertet werden. Diese klar definierten Parameter erlauben einen statistischen Vergleich des Effektes unterschiedlicher therapeutischer Interventionen.

7.9 Empfehlung für zukünftige Forschungsansätze

Ein Defizit an qualitativ hochwertigen Studien sowie systematischen Übersichtsarbeiten in der veterinärmedizinischen Literatur wird eindeutig bei der vorliegenden systematischen Erarbeitung der verfügbaren Literatur zu den Themen der Therapie des Ovarialzystronsyndroms, der Hypocalcämie post partum und der Nachgeburtshaltung beim Milchrind aufgedeckt. Ein Großteil der untersuchten Veröffentlichungen war ungeeignet, um allgemeingültige und wissenschaftlich sichere Therapieansätze zu liefern. Diese Tatsache und die täglich wachsende Menge an veröffentlichten Informationen im Bereich der Veterinärmedizin macht es dem Praktiker ebenso wie dem in der Forschung tätigen Tierarzt beinahe unmöglich, Veröffentlichungen mit hohem Evidenzgrad zu identifizieren und sein Wissen auf dem aktuellsten Kenntnisstand der Wissenschaft zu halten. Deshalb sind die Notwendigkeit zur Verbesserung der Qualität von Veröffentlichungen und eine einfache Zugänglichkeit zu den entsprechenden Studien für den sich fortbildenden Tierarzt unbestreitbar.

Die Qualitätsverbesserung der Studien sollte sowohl eine strukturierte Planung und Durchführung von möglichst verblindeten, randomisierten, kontrollierten

(therapeutischen) Studien, als auch die Verbesserung der Publikationstexte selbst beinhalten. So könnte stets ein gleichbleibend hoher Standard erfüllt werden.

Entsprechende Lösungsansätze bietet die evidenzbasierte Veterinärmedizin und stellt dabei ein Bündel an Methoden vor, welche die Studien durchführenden Tierärzte hierbei unterstützen soll (Sackett et al., 2002). Auch die Leitlinien der VICH (2000), CVMP (2001) oder ICH (1998) gewährleisten eine solche Qualitätssicherung.

Um evidenzbasierte Tiermedizin zu fördern, ist es notwendig, dass sowohl Praktiker als auch in der Forschung tätige Veterinärmediziner sich mit der Ideologie und den Methoden der evidenzbasierten Medizin vertraut machen und diese umsetzen. Wie Holmes und Cockcroft (2004) betonen, ist diese Entwicklung nötig und durch heutige Informationstechnologien auch möglich. Sie wird die praktische Veterinärmedizin und die klinische Wissenschaft in ihrer Effektivität steigern und kontinuierlich verbessern (Arlt und Heuwieser, 2005). Idealerweise sollten bereits während des Studiums die Inhalte der evidenzbasierten Veterinärmedizin vermittelt werden, weil eine selbständige Erarbeitung im späteren Berufsleben zwar durch verschiedene Kurse zur Erlernung des Praktizierens der evidenzbasierten Medizin möglich aber wesentlich aufwendiger ist.

Die Forderung nach Expertenkommissionen (Arlt und Heuwieser, 2005), die innerhalb des Fachgebietes hochwertige wissenschaftliche Studien systematisch aufarbeiten und systematische Reviews beziehungsweise Metaanalysen erarbeiten, könnten die Flut an veterinärmedizinischen Veröffentlichungen bewerten und es dem Praktiker erleichtern, eine effektive und qualitätsvolle Fortbildung zu betreiben und die in der Literatur angebotenen Informationen als zuverlässige Entscheidungshilfe zu nutzen. Die Einführung strenger Reviewprozesse zur Veröffentlichung von Studien in Fachzeitschriften, wie von Arlt (2002) gefordert, würde sicherstellen, dass dem veterinärmedizinischen Leser evidenzstarke Informationen geboten würden.

Darüber hinaus könnten auf diesem Weg Informationslücken zur Beantwortung klinischer Fragestellungen aufgedeckt werden, und die Forschung könnte in ihrer zukünftigen Wahl der Forschungsprojekte Unterstützung erhalten. Auch der Praktiker kann nach Holmes und Cockcroft (2004) diese Informationen bieten, indem er während der Anwendung der evidenzbasierten Veterinärmedizin im Praxisalltag ebenfalls vorhandene Wissenslücken in der klinischen Forschung aufdeckt.

Noch wird der Gesamtnutzen der evidenzbasierten Veterinärmedizin im Alltag der Veterinäre nicht den Stellenwert zugeordnet, der eine Etablierung innerhalb des Fachgebietes letztendlich bedeuten kann. Ein zusätzlicher organisatorischer Aufwand, verbunden mit finanziellen Belastungen mag mit ein Grund dafür sein, dass in der Praxis die evidenzbasierte Veterinärmedizin nicht die ihr zustehende Priorität genießt.

8 Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Studie sollten mit den Bewertungskriterien der evidenzbasierten Medizin nationale wie internationale Publikationen der letzten 59 Jahre analysiert werden, die sich mit der Therapie der Ovarialzysten, der Hypocalcämie post partum und der Nachgeburtsverhaltung des Milchrindes auseinandersetzen. Ziel war es dabei, Studien hohen Evidenzgrades zu detektieren, um die bestmögliche Therapiemethode der oben genannten Krankheiten darstellen zu können.

Zudem sollten anhand der systematischen Auswertung der Veröffentlichungen Schwachstellen im Studiendesign sowie die Einflüsse auf deren Resultate aufgedeckt werden. Folgende relevante Ergebnisse wurden gefunden:

- Die meisten Veröffentlichungen wurden über das Thema der Therapie der Ovarialzysten des Rindes gefunden (n = 260), gefolgt von Veröffentlichungen zum Thema der Therapie der Hypocalcämie post partum des Rindes (n = 87) und Publikationen zum Thema der Nachgeburtsverhaltung des Rindes (n = 92).
- Es zeigte sich, dass die Veröffentlichungszeitpunkte der unterschiedlichen Thematiken variieren. Zum Thema der Therapie der Ovarialzysten des Rindes wurden im Jahr 1977 die meisten Veröffentlichungen publiziert (n = 17). Zum Thema der Therapie der Hypocalcämie post partum des Rindes waren 1975 die meisten Studien (n = 7) zu finden. Zum Thema der Therapie der Nachgeburtsverhaltung des Rindes wurden im Jahre 1985 die meisten Veröffentlichungen gezählt (n = 5). Insgesamt sind Studien zum Thema der Therapie der Nachgeburtsverhaltung jüngeren Datums als Arbeiten über die anderen Krankheitskomplexe.
- Bei der Einteilung der Veröffentlichungen durch drei unabhängige Gutachter fallen große Diskrepanzen auf. Es kommt besonders häufig zu Fehleinteilungen bei den Studientypen Fallserien und Kohorten-Studien.
- Die Verteilung der Studientypen zeigt zum Thema der Therapie der Ovarialzysten des Rindes einen deutlichen Überhang an so genannten

„anderen kontrollierten Studien“ (36 %). Den zweithäufigsten Studientyp nehmen Expertenmeinungen / Editorials / Consensus Reports ein (19 %). Zum Thema der Therapie der Hypocalcämie post partum des Rindes überwiegen Veröffentlichungen des Studientyps der Expertenmeinungen / Editorials / Consensus Reports (33 %). Anzahlmäßig folgen „andere kontrollierte Studien“ (25 %) und Fallserien (20 %). Zur Thematik der Therapie der Nachgeburtshaltung des Rindes wird ein Überhang an Fallserien (28 %) dokumentiert. Anzahlmäßig folgen randomisierte, kontrollierte Studien (23 %) und Expertenmeinungen / Editorials / Consensus Reports (18 %).

- Eine Metaanalyse konnte nicht erstellt werden, weil die untersuchten Publikationen sowohl im Studiendesign als auch inhaltlich nicht miteinander vergleichbar waren, beziehungsweise keine ausreichend qualitätsvolle Studien vorliegen.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass ein Mangel an evidenzstarken verblindeten, randomisierten, kontrollierten Studien zu allen drei untersuchten Krankheitskomplexen vorliegt. Verblindete, randomisierte, kontrollierte Studien entsprechen dem Goldstandard therapeutischer Studien. Demnach sollte zukünftig darauf geachtet werden, therapeutische Studien sowohl in ihrer Durchführung als auch der anschließenden Dokumentation qualitativ zu verbessern.

Derzeit kann auf evidenzbasierter Basis keine Aussage über die bestmögliche Therapieform der Krankheiten des Ovarialzystensyndroms, der Hypocalcämie post partum sowie der Nachgeburtshaltung des Rindes getroffen werden.

9 Summary

Under the present study, an analysis of national and international publications of the last 59 years that deal with the treatment of ovarian cysts, the hypocalcaemia post partum and retained fetal membranes of cattle, was run taking into account the assessment criteria of evidence-based medicine. The aim was to detect studies showing high degree of evidence in order to present the optimal treatment method for the above mentioned diseases. Furthermore, based on the systematic evaluation of the publications, weaknesses in the study design as well as influences on the results were expected to be revealed. Following relevant results were found:

- Most of the publications found were about the treatment of bovine ovarian cysts (n = 260), followed by publications on the treatment of post-partum hypocalcaemia (n = 87) and publications on the subject of bovine retained fetal membranes (n = 92).
- It turned out that the publication dates of the various topics vary. Most studies were published (n = 17) on the issue of treatment of ovarian cysts of cattle in 1977. On the issue of treatment of post-partum hypocalcaemia most of the studies (n = 7) were published in 1975. About the treatment of bovine retained fetal membranes most of the studies were published in 1985 (n = 5). Overall, studies on the treatment of retained fetal membranes were more recently published than the studies on other disease complexes.
- In the classification of publications by three independent assessors large discrepancies stand out. Wrong classifications are particularly frequent and obvious for fallseries and cohort studies.
- The distribution of study types on the treatment of ovarian cysts of cattle show a significant excess of so-called "other controlled trials" (36 %). The second frequent study type is said to be expert opinions / editorials / consensus reports (19 %). On the issue of treatment of post-partum hypocalcaemia publications of the study type of expert opinions / editorials / consensus reports (33 %) outweigh clearly. Finally "other controlled trials" (25 %) and case series (20 %) follow. For the issue of treatment of bovine retained fetal membranes an excess of case series (28 %) was documented. Hereafter

followed by randomized, controlled trials (23 %) and expert opinion / editorials/ consensus reports (18 %).

A metaanalysis could not be created caused by missing comparability between the publications investigated in regards to study design and content, or because the studies' high quality standard was missing.

In summary, it should be noted that a lack of strong evidence of blinded, randomized, controlled trials of all three illness complexes investigated exists. Blinded, randomized, controlled trials are the gold standard of therapeutic studies. Accordingly, it should be made certain in the future to improve quality of therapeutic trials in both, their implementation as well as its subsequent documentation.

No testimony can be given at present, relying on evidence-based statements about the best form of therapy of diseases of the ovarian cyst syndrome, the hypocalcaemia post partum as well as of bovine retained fetal membranes.

10 Anhang

10.1 Tabellen zur Studienqualität der Veröffentlichungen der Studientypen „andere kontrollierte Studie“, randomisierte, kontrollierte Studie und verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie

Tabelle 13: Übersicht über die Studienqualität der Publikationen zum Thema Therapie der Ovarialzysten des Rindes anhand festgelegter, einzelner Qualitätskriterien (Studientyp, Anzahl der Tiere, Rasse, Alter der Tiere); n = 127

Referenz	Studien-Typ	Anzahl Tiere	Rasse	Alter Tiere
Alanko et al. (1980)	D	263	Ayrshire, Friesians und Kreuzungen	3 - 8 Jahre
Diavakar et al. (2004)	E	18;8	Holstein	keine Angabe
Arbeiter et al. (1990)	E	92	Österreichisches Braunvieh	5,0 ± 2,0 Jahre
Arbeiter et al. (1975)	E	9	Braunviehkühe	zwischen 3 und 9 Jahre
Archbald et al. (1991)	E	174	Milchkühe	5 Jahre
Ax et al. (1986)	D	186	Holstein	keine Angabe
Bartolome et al. (2002)	E	359	keine Angabe	keine Angabe
Bartolome et al. (2003)	E	254	Milchkuh	keine Angabe
Bartolome et al. (2000)	D	368	Milchkuh	keine Angabe
Bartolome et al. (2005)	D	1083	Milchkuh	keine Angabe
Bentele et al. (1979)	D	234	keine Angabe	5,3 – 5,9 Jahre

Referenz	Studien-Typ	Anzahl Tiere	Rasse	Alter Tiere
Berchthold et al. (1980)	E	14	Braunvieh, Simmentaler	5 – 11 Jahre
Berger (1985)	E	keine Angabe	Milchkuh	keine Angabe
Bierschwal et al. (1975)	D	114	Guernsey, Holstein	keine Angabe
Bierschwal (1966)	E	187	Holstein, Guernsey	16 Monate - 15 Jahre
Boehm A. (1977)	E	188	Holstein, Fleckvieh	2-12 Jahre
Bostedt et al. (1977)	E	225	130 Deutsche Fleckvieh, 79 Deutsche Schwarzbunte, 16 andere Rassen	3 – 14 Jahre
Braun et al. (1988)	E	25	Deutsche Fleckvieh	keine Angabe
Brown et al. (1982)	E	8	Holstein, Guernsey	keine Angabe
Brown et al. (1986)	E	13	keine Angabe	keine Angabe
Cairoli et al. (2002)	E	45	Friesian	4 - 6 Jahre
Calder et al. (1999)	E	20	Holstein	keine Angabe
Cantley et al. (1975)	D	24	Holstein, Guernsey	keine Angabe
Cavestany et al. (1985)	D	443	Holstein	keine Angabe
Cech et al. (1995)	E	79	keine Angabe(kein Original einsehbar)	keine Angabe
Chavatte et al. (1993)	D	263	Milchkuh	keine Angabe
Christl (1975)	E	60	Höhenfleckvieh, 2 Kreuzungen	2 – 12 Jahre
Christl (1976)	E	78	Höhenfleckvieh, Kreuzungen	2 – 14 Jahre
Cook et al. (1990)	E	23	Milchkuh	keine Angabe
Crane et al. (2006 I)	D	401	Milchkuh	keine Angabe
Cruz et al. (2004)	E	48	Milchkuh	keine Angabe

Referenz	Studien-Typ	Anzahl Tiere	Rasse	Alter Tiere
Dailey et al. (1983)	C	296	Milchkuh	keine Angabe
Dange B.N. (1978)	E	77	Kreuzungen und Büffel	keine Angabe
De Rensis et al. (2008)	D	266	Holstein Friesian	2,9 ± 1,9 Laktationen
De Vries et al. (2006)	E	Simulation	-	-
Dinsmore et al. (1987)	C	265	Milchkuh	2 - 9 (Ø 5) Jahre
Dinsmore et al. (1989)	E	264	keine Angabe	Ø 4,86 Jahre
Dinsmore et al. (1990)	C	75	keine Angabe	Ø 4,6 – 5,1 Jahre
Dobson et al. (1977)	E	91	Milchkuh	keine Angabe
Douthwaite et al. (2000)	E	keine Angabe	Friesian-Holstein	keine Angabe
Eissa et al. (1995)	D	38	Holstein	keine Angabe
Elmore et al. (1975)	D	84	Holstein, Guernsey	2 - 11 Jahre
Elmore (1989)	E	Bezieht sich auf Studie von 1975	-	-
Etherington et al. (1985)	C	226	Holstein	4,4 Jahre
Garverick et al. (1976)	D	20	Holstein, Guernsey	keine Angabe
Grunert et al. (1974)	E	4	Deutsch Schwarzbunt	5 - 7 Jahre
Grunert et al. (1973)	E	15	Deutsch Schwarzbunt	Ø 5,6 Jahre
Grunert et al. (1992)	E	25	Deutsch Schwarzbunt, Deutsch Rotbunt	Ø 5,5 Jahre
Gruss (1975)	E	42	Fleckvieh	Ø 6,36 Jahre

Referenz	Studien-Typ	Anzahl Tiere	Rasse	Alter Tiere
Günzler et al. (1980)	E	136	Simmentaler	keine Angabe
Gundling et al. (2009)	D	130	Holstein	keine Angabe
Hatler et al. (2006)	D	18	Holstein, Friesian	keine Angabe
Heidrich et al. (1970)	E	50	keine Angabe	keine Angabe
Heidrich et al. (1971)	E	100	Deutsches Fleckvieh, Deutsch Schwarzbunt	1,5 – 15 Jahre
Hernandez-Ledezma et al. (1982)	E	8	Holstein, Guernsey	keine Angabe
Hügel et al. (1979)	E	137	Fleckvieh	keine Angabe
Humke (1976)	E	653	keine Angabe (Original nicht einsehbar)	keine Angabe
Humke et al. (1979)	D	140	Fleckvieh	2 - 14 Jahre
Iwakuma et al. (2008)	E	83	Japanese Black Cows	keine Angabe
Jeffcoate et al. (1995)	E	20	Friesian, Ayrshire	keine Angabe
Johnson et al. (1967)	E	46 (109 Beobachtungen)	keine Angabe	keine Angabe
Jou et al. (1999)	C	250	keine Angabe	keine Angabe
Kawate et al. (1997)	E	8	Holstein	multipar
Kesler et al. (1978)	E	32	Holstein, Guernsey	keine Angabe
Kesler et al. (1981)	E	10	Holstein, Guernsey	keine Angabe
Kim et al. (2007)	D	60	Milchkuh	keine Angabe
Kim et al. (2006)	E	135 bzw. 31 (Experiment2)	keine Angabe	keine Angabe

Referenz	Studien-Typ	Anzahl Tiere	Rasse	Alter Tiere
Kim et al. (2004)	E	35	Holstein	2 - 8 Jahre
Koppinen et al. (1984 I)	E	59	Finish Ayrshire, Friesian, Kreuzungen	keine Angabe
Koppinen et al. (1984 II)	E	94	Finish Ayrshire, Friesian, Kreuzungen	keine Angabe
Korndörfer et al. (1975)	E	117	Fleckvieh, Braunvieh	2 - 11 Jahre
Kudlac et al. (1970)	E	135	Rotbunte	verschieden
Kudlac et al. (1993 II)	E	244	Tschechisch Rot und Weißbunt, Kreuzungen	keine Angabe
Kudlac et al. (1984 I)	E	876	Böhmisch Red Spotted, Kreuzungen Black-Spotted Lowland und Holstein	verschieden
Kudlac et al. (1984 II)	E	14	Böhmische Rotbunte, Holstein Friesian	3 - 8 Jahre
Küpfer et al. (1991)	D	81	keine Angabe	keine Angabe
Kuzma et al. (1993)	E	935	Black-White Lowland	keine Angabe
Kweon et al. (1986)	E	67	Holstein	keine Angabe
Lopez-Gatius et al. (2008)	E	1764	Milchkuh	keine Angabe
Lopez-Gatius et al. (2002)	D	63 bzw. 192 (2 Studien)	Milchkuh	1. oder 2. Laktation
Lopez-Gatius et al. (2001)	D	53 bzw. 145 (2 Studien)	Milchkuh	1. Laktation
Marcek et al. (1985)	D	97	Holstein	multipar, pluripar
Markiewicz et al. (1999)	E	100	keine Angabe	multipar
McKay et al. (1957)	E	475	keine Angabe	keine Angabe

Referenz	Studien-Typ	Anzahl Tiere	Rasse	Alter Tiere
McDowell et al. (1998)	D	30	Angus x Simmentaler	Färsen
McLeod et al. (1991)	E	463	Friesian, Holstein Friesian	keine Angabe
Monnoyer et al. (2004)	E, Präklinik	12	Holstein	>7 Jahre
Müller-Schlosser et al. (1977)	E	43	keine Angabe	keine Angabe
Nakao et al. (1993)	E	170	Holstein Friesian	5 ± 2 Jahre
Nakao et al. (1980 I)	E	39	keine Angabe	4 ± 2 Jahre
Nakao et al. (1980 II)	E	160	keine Angabe	7 ± 3 Jahre
Nakao et al. (1977)	E	28	Holstein Friesian	keine Angabe
Nakao et al. (1978)	E	44	Holstein Friesian	keine Angabe
Nakao et al. (1977 II)	E	67	keine Angabe	5,1 ± 2,5 Jahre
Nakao et al. (1983)	D	180	keine Angabe	6,2 ± 2,7
Nakao (1977 III)	E	38	Holstein Friesian	keine Angabe
Nakao et al. (1979)	E	41	Holstein Friesian	Ø 7 Jahre
Nanda et al. (1991)	E	53	Holstein Friesian	keine Angabe
Nanda et al. (1988)	E	227	Holstein, Holstein Friesian	keine Angabe
Nessan et al. (1977)	E	214	keine Angabe	keine Angabe
Nishikawa et al. (1962)	E	10, mehrere Studien	Milchkuh	keine Angabe
Osawa et al. (1995)	D	71	Holstein Friesian	keine Angabe

Referenz	Studien-Typ	Anzahl Tiere	Rasse	Alter Tiere
Otel et al. (1976)	E	92	Holstein Friesian	2 - 11 Jahre
Otel (1982)	E	90	Holstein Friesian, Brown Swiss	2 - 11 Jahre
Palomar et al. (2008)	E	40	Argentinische Milchkuh	3,3 ± 1,5 Laktationen
Pedersen (1983)	E	52	Danish Black, Danish White	keine Angabe
Pribyl et al. (1962)	E	60	Rotbunte	2 - 8 Jahre
Romaniuk (1972)	E	1.160	Schwarzbunte	3 - 9 Jahre
Ruesch et al. (1983)	E	8	Schweizer Braunvieh	6 - 9 Jahre
Saalfeld et al. (1976)	E	95	Höhenfleckvieh	keine Angabe
Schätzle et al. (1986)	E	194	Fleckvieh	5,82 ± 1,81 Jahre
Schätzle et al. (1983)	E	142	Fleckvieh	5,9 ± 2,1 Jahre
Schjerven (1973)	E	108	keine Angabe	keine Angabe
Schmidt (1992)	D	25	keine Angabe	keine Angabe
Schweizer (1975)	D	129	Höhenfleckvieh	3 - 11 Jahre
Seguin et al. (1976)	E	30	Milchkuh	keine Angabe
Seguin et al. (1974)	E	26	keine Angabe	keine Angabe
Sprecher et al. (1990)	E	111	Milchkuh	keine Angabe
Stolla et al. (1980)	E	295	keine Angabe	2 - 14 Jahre
Tanabe et al. (1982)	E	63	Holstein, Guernsey, Brown Swiss, Jersey	keine Angabe
Thun et al. (1982)	E	10	verschieden	4 - 10 Jahre
Todoroki et al. (2001)	E	15	Japanese Black Cattle	9,7 ± 0,4 Jahre

Referenz	Studien-Typ	Anzahl Tiere	Rasse	Alter Tiere
Veronesi et al. (2003)	E	72	Friesian	3-8 Jahre
Wollgarten (1995)	E	56	keine Angabe	3 - 11 Jahre
Züchner et al. (1981)	E	350	keine Angabe	keine Angabe
Zulu et al. (2003)	E	40	Holstein Friesian	Ø 5,4 ± 2,8 Jahre

Tabelle 14: Übersicht über die Studienqualität der Publikationen zum Thema Therapie der Ovarialzysten des Rindes anhand festgelegter, einzelner Qualitätskriterien (Einschlußkriterien, Kontrollgruppe, Randomisierung, Verblindung, Therapie, Therapieerfolg); n = 127

Referenz	Einschl.-Kriterien	Kontr.-Gruppe	Ran-domi-sierung	Verblindung	Therapie	Therapieerfolg
Alanko et al. (1980)	keine Angabe	ja	ja	nein	Gruppe 1: 2.500 IU HCG Gruppe 2: 3.000 IU HCG +125 mg P (Nymfon, Orion oder Nymfalon)	83,6% der Tiere zeigten nach einmaliger Behandlung einen Östrus; kein signifikanter Unterschied zw. den Therapien bezüglich dem Intervall Behandlung- KB; Trächtigkeitsrate nach einmaliger Behandlung lag bei Gruppe 1 bei 67%, bei Gruppe 2 bei 49%; Zahl der KB's/Trächtigkeit 1,22 bzw. 1,48; Intervall Behandlung-Konzeption unterschied sich nicht signifikant
Diavakar et al. (2004)	rektale Untersuchung, P4-Bestimmung	nein	keine Angabe	nein	Studie 1: 2 x 100 µg GnRH innerhalb 9 d, 25 mg PGF _{2α} 7d nach 1.GnRH	Studie 1: Nach der 1ten Gabe GnRH entwickelten alle Kühe einen neuen Follikel; 83% ovulierten nach der 2ten Gabe GnRH; 7 Kühe wurden tragend

Referenz	Einschl.-Kriterien	Kontr.-Gruppe	Ran-domi-sierung	Verblindung	Therapie	Therapieerfolg
					Studie 2: 8 µg GnRH + intravaginal progesterone device (CIDR), + 7 d später 25 mg PGF _{2α} ; nach 9 d CIDR abgesetzt	Studie 2: Alle Kühe entwickelten einen neuen Follikel, nach Entfernung des CIDRs kam es in 7 von 8 Fällen zur spontanen Ovulation; Trächtigkeits- rate lag nach Ovsynch und TAI bei 41%
Arbeiter et al. (1990)	rektale Diagnose	ja	nein	nein	Gruppe 1: Buserelin 5 ml i. m.; nach k. B. Wdh. Gruppe 2: Buserelin 5 ml + â-Karotin 10 ml i.m; nach k.B. Wdh. Gruppe 3: Buserelin 5 ml + â-Karotin 10 ml i.m; nach 10 d u. k.B. Wdh. Gruppe 4: Buserelin 5 ml + â-Karotin 10 ml i.m. nach 6 h u. k.B. Wdh. Gruppe 5: Buserelin 5 ml i.m.; am 14 d 5 ml Trometa- mol-Tiaprost nach 17d u. k.B. Buserelin	Die Therapie mit Buserelin + â-Karotin führte zu einer am schnellsten eintretenden Heilung; Gruppe 2 zeigte den kürzesten Therapie- Erstbesamungs-Intervall (22,7d); bei Gruppe C und E wurde ein verzögerter Brunsteintritt registriert (statistisch signifikant), bei Gruppe E wurde ein höherer BI (1,8), eine geringere EBR (50%) und eine längere ZTZ (138,3 d) festgestellt; Kühe, die â- Karotin erhielten zeigten eine deutlichere Brunst
Arbeiter et al. (1975)	rektale Diagnose und P4-Wert	ja	nein	nein	Gruppe 1 (keine Zysten): 20-50 ml Lugollösung (1:2:300) einmalig i.u.+ Lugoltropfen (gtt 20) mit Wasser ver- mischt tägl. über 20 d per oral	Gruppe 1: Die P4-Werte konnten bei allen Tieren ange- hoben werden, Besam- ung erfolgreich

Referenz	Einschl.-Kriterien	Kontr.-Gruppe	Ran-domi-sierung	Verblindung	Therapie	Therapieerfolg
					Gruppe 2: 3.000 IE LH + 300 mg Progesteron einmalig i.m.+ d danach 50 mg MAP in Tabletten über 14 d+ am 4. d nach Behand- lungsbeginn 20- 50 ml Lugollösung	Gruppe 2: In 2 von 4 Fällen wurde eine Rückbildung der Zysten erzielt; keines der Versuchstiere wurde trächtig
					Gruppe 3: Betrif nur Metritis-Kühe(2 Tiere): 5 mg Östrogen ein- malig i.m. + 20 mg Tardomy- ocel-L- Suspension einmalig i.u.; Wdh. am 3. u. 5. d nach Behandlung	Gruppe 3: Nicht relevant
Archbald et al. (1991)	rektale Diagnose, P4- Wert	ja	nein	nein	Gruppe 1: 100 µg GnRH i.m.; 14 d + 25 mg PGF _{2α} i.m. Östrus: KB – 45 d Trächtig-keits- US Gruppe 2: 100 µg GnRH – Östrus: KB – 45 d Trächtig-keits- US	Kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppen bzgl. EBI und TR; Kühe der Gruppe 1 zeigten Tendenz zur früheren Aufnahme (43 vs 70d)
Ax et al. (1986)	rektale Diagnose	ja	ja	nein	Gruppe 1: keine Intervention Gruppe 2: 50 µg GnRH (Procystin) i.m. Gruppe 3: 100 µg GnRH (Procystin) i.m. Gruppe 4: 250 µg GnRH (Procystin) i.m.	Tage bis 1.Östrus: 46,1 (7,2); 43,1 (5,9); 33,3 (2,0); 33,7 (4,7); kein signifikanter Unterschied zwischen Therapie- Konzeptionsrate und EBI; kein Vorteil bei Luteinzysten
Bartolome et al. (2002)	klinische und rektale Diagnose	ja	unklar	nein	Gruppe 1: 100 µg GnRH i.m. + 25 mg PGF _{2α} i.m. an 8 d + 100 µg GnRH i.m. an 10 d + KB 16 h danach	Die Gabe von bST hat keine Wirkung auf Zystenkühe; bST hat eine Wirkung auf den präovulatorischen Follikel und die Oozyste von normozyklischen Tiere

Referenz	Einschl.-Kriterien	Kontr.-Gruppe	Ran-domi-sierung	Verblindung	Therapie	Therapieerfolg
					Gruppe 2: 100 µg GnRH i.m. + 100 µg GnRH i.m. an 7 d + 25 mg PGF _{2α} i.m. an 14 d + 100 µg GnRH i.m. 16 d + KB 16 h danach Alle bST 14 d ab 60-63 d p.p.	
Bartolome et al. (2003)	klinische und rektale Diagnose	ja	nein	nein	Gruppe 1: 500 mg bST s.c. + 100 µg GnRH i.m. Gruppe 2: 100 µg GnRH i.m. Gruppe 3: 500 mg bST s.c. Gruppe 4: keine Vorbe-handlung; Alle Gruppen wurden nach 7 d Ovsynch zugeführt	Konzeptionsrate Gruppe 3 (12%) signifikant niedriger als Gruppe 4 (27%), Konzeptionsrate Gruppe 1 (18%) und 2 (15%) war nicht signifikant, aber niedriger als Gruppe 4 (27%); Gabe von bST als Vorbe-handlung verschlechtert Konzeptionsrate, Vorbe-handlung mit GnRH und GnRH + bST schien kontraproduktiv vor Ovsynch zu sein
Bartolome et al. (2000)	rektale Diagnose	ja, krank und gesund	ja	nein	Gruppe 1 (gesund): 100 µg GnRH i.m. + 25 mg PGF _{2α} i.m. 7d + GnRH 9 d+ KB 16 h danach Gruppe 2 (krank): 100 µg GnRH i.m.+ 25 mg PGF _{2α} i.m. 7d+ GnRH 9 d+ KB 16 h danach Gruppe 3 (krank): 100 µg GnRH i.m.+ 25 mg PGF _{2α} i.m. 7 d+ KB bei sichtbarem Östrus innerhalb 7 d	KR/TR lag bei Gruppe 1 bei 31,5%, bei 23,6% bei Gruppe 2 (kein signifikanter Unterschied); TR für Gruppe 1 war höher als bei Gruppe 2/3, KR war in Gruppe 3 (51,7%) war höher als in Gruppe 2 (23,6%); TR lag aber bei 18% bzw. 23,6%
Bartolome et al. (2005)	Ultraschall	ja	ja	nein	Verwendung von 5 verschiedenen Resynchronisationsprogrammen je	Ovarialzystenkühe zeigten höhere TRs bei GnRH+ Ovsynch Behandlung (30,3, 26,6 und 22,9% vs. 20,2; 18,5 und 14,7%),

Referenz	Einschl.-Kriterien	Kontr.-Gruppe	Ran-domi-sierung	Verblindung	Therapie	Therapieerfolg
					nach Stadium des Zyklus (Dosis 100 µg GnRH; 25 mg PGF _{2α} , 1 mg ECP); Zystenkühe erhielten Ovsynch oder GnRH+ Ovsynch-Protokoll	Resynchronisation je nach Zyklusstand erhöhte TRs
Bentele et al. (1979)	klinische Diagnose	ja, nur kranke Tiere	ja	nein	Gruppe 1: 0,1 mg LH-RH (Lutal) i.m.	Konzeptionserfolg 81% vs. 83%; Erstbesamungserfolg 55,2% vs. 56,8%; Zeitabstand Behandlung- 1. Brunst/ Konzeption 23,3 d vs. 34,4 d bzw. 23,5 d vs. 35,1 d
					Gruppe 2: 0,01 mg Buserelin (Receptal) i.m.	Manuelle Sprengung bei LH-RH Gruppe nachteilig (Konzeptionserfolg 76,1% vs. 85,4% Buserelingupe)
					Manuelle Sprengung nur bei einigen ausgewählten Tieren	
Berchthold et al. (1980)	rektale Diagnose	ja, alle krank	nein	nein	Gruppe 1: 5.000 IE HCG i.v.	Beide Therapien führen bei Zystenkühen zu Ovulationen von Tertiärfollikeln; bei Tieren mit einem P4-Wert von > 2 ng/ml wird von einer Teilluteinisierung schon vor der Behandlung ausgegangen; 6 von 11 erfolgreich behandelten Tieren wiesen Mehrfachovulationen auf
					Gruppe 2: 0,5 mg GnRH i.m.	
Berger (1985)	klinische und rektale Diagnose	ja, alle krank	nein	nein	Gruppe 1: 4.000 IE HCG i.m.	BI 1,74 bzw. 1,84 bzw. 1,71; EBE 14% vs. 20% vs. 28%; KR74,3% vs. 78,9% vs. 83,2%; Therapieerfolg abhängig vom Zeitpunkt der Therapie, nicht des Verfahrens
					Gruppe 2: 2.000 IE HCG intrazystös	
					Gruppe 3: 1 mg GnRH i.m.	
Bierschwal et al. (1975)	rektale Diagnose	ja, alle krank	nein	nein	Gruppe 1: 50 µg GnRH i.m.	Zwischen Gruppen 1 bis 3 kein signifikanter Unterschied bezüglich Therapieerfolg (64% vs. 82% vs. 77% ⁹ , signifikanter Unterschied
					Gruppe 2: 100 µg GnRH i.m.	

Referenz	Einschl.-Kriterien	Kontr.-Gruppe	Ran-domi-sierung	Verblindung	Therapie	Therapieerfolg
					Gruppe 3: 250 µg GnRH i.m.	zu Gruppe 4 (21%)
					Gruppe 4: Placebo	
Bierschwal (1966)	rektale Diagnose	ja, alle krank	nein	nein	Gruppe 1: 5.000 IE HCG i.v. Manuelle Ruptur der Zyste bei 25 der Tieren	Heilung nach 1 Behandlung in 78%(Holsteins) bzw. 68% (Guerneseys)
Boehm A. (1977)	rektale Diagnose	nein	nein	nein	1.500 I U Prolan i.v.	60,2 % zeigte klinische Verbesserung oder Heilung, nach weiteren Hormongaben in einigen Fällen wurde eine Trächtigkeitsrate von 80,3 % in 7 Wo erzielt
Bostedt et al. (1977)	klinische und gynäkologische Untersuchung	ja, alle krank	nein	nein	Gruppe 1: 125 mg Progesteron+ 3.000 IE HCG i.v bzw. 5.000 IE HCG i.v. + 10d per oral 10 mg 19-Nortestosteron-Derivat Gruppe 2: 10 d je 10 mg 19-Nortestosteron-Derivat per oral	Östrus nach 6 d bei 72,2% der Tiere mit Azyklie; Graviditätsrate 83,7%; Östrus nach 6d bei 70,4% anoestrischer Tiere, Gesamtträchtigkeitsrate 82%; Zystenkühe: Gesamtträchtigkeitsrate 64%; keine Verbesserung der Ergebnisse
Braun et al. (1988)	klinische Diagnose	ja, krank und gesund	nein	nein	Gruppe 1: 2x 500 µg Cloprostenol i.m. innerhalb 11 d + 20 µg Buserelin i.m. an Tag 1,3,13,19; Gruppe 2 (Zystenkühe): dito	LH-Konzentration zwischen zyklischen und zystischen Tieren gleich; FSH-Konzentration bei Zystenkühen 25% niedriger; GnRH-stimulierte LH-Sekretion der Zystenkühe doppelt so hoch wie diejenige von Kühen im Östrus und Tag 3; FSH-Sekretion der Zystenkühe mit P4 < als 1 ng/ml 40% niedriger als die der übrigen Tiere
Brown et al. (1982)	rektale Untersuchung	ja, alle krank	nein	nein	Gruppe 1: Gabe von sterilem Wasser Gruppe 2: 100 µg GnRH	Histologische Untersuchung: Zysten von Gruppe 2 waren 15x dicker als Gruppe 1 Zysten; luteale Zysten ähnlich lutealen Zellen aus normalen Corpora lutea

Referenz	Einschl.-Kriterien	Kontr.-Gruppe	Ran-domi-sierung	Verblindung	Therapie	Therapieerfolg
Brown et al. (1986)	klinische Untersuchung	ja, alle krank	nein	nein	Gruppe 1: 5 mg FSH 2x tägl. über 3-5d Gruppe 2: ohne Intervention	Die Studie sollte den FSH-Effekt auf LH und FSH- Rezeptoren prüfen; es handelt sich nicht direkt um eine Therapiestudie
Cairolì et al. (2002)	Ultraschall	nein	nein	nein	Zysten eröffnet + 20 µg Buserelin i.m.	75,6% der Kühe zeigten innerhalb 30 d ovariellen Zyklus; Konzeptionsrate 64,7%
Calder et al. (1999)	Ultraschall	ja, krank und gesund	nein	nein	Gruppe 1: normaler Zyklus Gruppe 2: Zystenkühe ohne Intervention Gruppe 3: Zystenkühe: 2x PRID-Spirale für 9 d	P4-Konzentrationen in Gruppe 3 > Gruppe 2; LH-Pulsfrequenz an d 0 ähnlich, durchschnittliches LH höher; alle Gruppe 3-Kühe ovulierten
Cantley et al. (1975)	rektale Untersuchung	ja, krank und gesund	ja	nein	0, 50, 100 bzw. 250 µg GnRH	Gruppe 2,3 und 4 zeigte zu 72% normalen Östrus nach 20,1 ± 1,5 d; Plasma LH erhöhte sich signifikant am Tag 0 nach Injektion; kein signifikanter Unterschied im Plasma-LH zwischen Kühen, die geheilt oder nicht geheilt wurden; Plasma P4 und Östradiol waren erhöht bei Kühen, die auf Therapie ansprachen (P<0,1)
Cavestany et al. (1985)	keine Angabe	ja, alle gesund	ja	nein	4 Gruppen: 0, 2, 8 bzw. 32 µg GnRH-Analog HOE766	Gruppe 3 und 4 zeigten zu 77% bzw. 72% vs. 40% bzw. 57% (Gruppe 1 und 2) einen Anstieg des P4-Spiegels (<1 ng/ml); 87% bzw. 86% der Kühe zeigten innerhalb 4 Wochen einen normalen Zyklus (Gruppe 1/2 nur zu 67% bzw. 70%) Tiere mit normalem P4-Spiegel zeigten schneller Östrus und nahmen schneller auf
Cech et al. (1995)	keine Angabe (Original nicht einsehbar)	ja, alle krank (Luteal und Follikel Theka Zysten)	keine Angabe	nein	Gruppe 1: GnRH evtl. mehrfach Gruppe 2: Cloprostenol	Nachweis von Corpora Lutea bei 53% der Gruppe 1-Tiere innerhalb 14d nach Therapie; 8% dieser Kühe zeigten einen

Referenz	Einschl.-Kriterien	Kontr.-Gruppe	Ran-domi-sierung	Verblindung	Therapie	Therapieerfolg
					Gruppe 3: PRID für 12d	Östrus; 5/7 Kühen der Gruppe 2 zeigten innerhalb 3-6 Tage einen Östrus; Gruppe 3 zeigte ebenfalls Luteinisierung der Zystenwände, blieben jedoch teilweise bestehen, 8/10 Kühen zeigten eine Ovulation 2-4Tage nach Entfernung der PRID-Spirale bzw. Corpus luteum 10 Tage später
Chavatte et al. (1993)	rektale Untersuchung	ja, alle krank	ja	nein	Gruppe 1: 25 mg PGF _{2α} i.m. Tag 0 Gruppe 2: 25 mg PGF _{2α} i.m. Tag 0 Gruppe 3: 100 µg GnRH i.m. Tag 0; bei Ausbleiben des Östrus wurde Gruppe 1 an Tag 7 mit GnRH behandelt; an Tag 14 wurden alle nicht-besamten Tiere mit PGF _{2α} behandelt	Nach Tag 7 signifikant mehr Kühe trächtig in Gruppe 2 als Gruppe 1/3, nach Tag 14 kein signifikanter Unterschied zwischen Trächtigkeitsraten zwischen Gruppe 2 und 3, aber zwischen Tag 21 - 35 signifikant höher als Gruppe 1; am Studienende kein signifikanter Unterschied bezüglich Trächtigkeitsraten zwischen den Gruppen erkennbar
Christl (1975)	rektale und vaginale Untersuchung	ja, alle krank	nein	nein	100 ml 2%ige Merckjodlösung in uteri; GnRH-Gaben (1 bzw. 1,5 mg i.m.) nach Identifizierung der Zysten	Luteinisierung der Follikel-Thekazysten bei 43 Tieren, verschwinden der Zysten bei 5 Tieren und Östrus bei 3 Tieren; 44 Tiere konzipierten nach einmaliger Besamung; Dosissteigerung brachte keine Verbesserung der Therapieergebnisse
Christl (1976)	rektale und vaginale Untersuchung	ja, alle krank	nein	nein	Alle Tiere erhielten 100ml 2%ige Merckjodlösung in uteri Gruppe 1: 1.500 bzw. 5.000 IE HCG i.v. + manuelle Sprengung der Zysten	Ausbildung eines Corpus luteum in 58 vs. 76% der Fälle, Persistenz oder Neubildung von Zysten in 15% vs. 2,5% der Tiere; Besamungsindex 1,2 vs. 1,5; Konzeptionsrate 74% vs. 72%

Referenz	Einschl.-Kriterien	Kontr.-Gruppe	Ran-domi-sierung	Verblindung	Therapie	Therapieerfolg
					Gruppe 2: 0,5 bzw. 1, 0 bzw. 1,5 mg GnRH i.m.	
Cook et al. (1990)	rektale Unter- suchung	ja, alle krank	nein	nein	Zysten wurden nach 10 bzw. 20 bzw. 40 Tagen durch transvaginale Incision entfernt und untersucht	Zysten sind dynamische Gebilde, die entweder persistieren oder ersetzt werden können; keine Therapiestudie
Crane et al. (2006 I)	rektale Unter- suchung	ja, alle krank	ja	nein	Gruppe 1: Tag 0 GnRH + Tag 7 PGF _{2α} + Tag 9 GnRH + KB 16-20 h danach Gruppe 2: Tag 0-7 CIDR+ Tag 7 PGF _{2α} +KB bei Östrus	Besamungen in 82% vs. 44% der Fälle; Bildung eines Corpus luteum in 83% vs. 79%, Konzeptions- und Trächtigkeitsraten 18,3% und 14,4% (Gruppe 1) bzw. 23,1% und 9,5% (Gruppe 2) = kein signifikanter Unter- schied; keine Therapie- form war überlegen
Cruz et al. (2004)	rektale Unter- suchung	ja, alle krank	nein	nein	(1 oder 2x) 200 µg Buserelin (+ 500 µg Dinoprost im Abstand 8 d); bei ausbleibendem Zyklus Gabe von 2x GnRH im Abstand 4 d + PGF _{2α} an Tag 8, wenn keine Besserung CIDR + GnRH+ PGF _{2α}	Kühe, die nicht auf Behandlung ansprachen, wurden einer manuellen Sprengung der Zysten unterzogen; Methode wird nur empfohlen, wenn pharmakologische Therapie erfolglos bleibt
Dailey et al. (1983)	rektale Unter- suchung	ja, krank und gesund	ja	ja	Gruppe 1 (Corpus luteum- Kühe): 25 mg PGF _{2α} bzw. Salzlösung Gruppe 2 (Corpus-luteum- Zysten und Follikelzysten- kühe): 25 mg PGF _{2α} bzw. Salzlösung	Gruppe 1 zeigte zu 41,6% vs. 17,3% einen Östrus innerhalb 6 d; Corpus luteum-Zysten- kühe zeigten nach 6 d zu 16,7% vs. 10% einen Östrus, Kühe mit zystischen Follikeln bzw. Anoestrus zeigten nach 25 d zu 47,5% vs. 61,1% Östrus

Referenz	Einschl.-Kriterien	Kontr.-Gruppe	Ran-domi-sierung	Verblindung	Therapie	Therapieerfolg
					Gruppe 3 (Anoestrus bzw. zystische Follikel-Kühe): 100 µg bzw. 200 µg GnRH i.m. bzw. Salzlösung	
Dange (1978)	klinisch	ja, krank und gesund	nein	nein	5 Tabletten Aoevera-Compounds pro Tag über 20- 48 Tage	Heilungsrate in 100% der Färsen, 83% der Kühe und 78 % der Büffel
De Rensis et al. (2008)	rektale Untersuchung	ja, alle krank	ja	nein	Gruppe 1: 12µg Buserelin i.m. Tag 0 + 15 mg Luprostitol i.m. Tag 7 + 12 µg Buserelin i.m. Tag 15 + KB 16-22h später Gruppe 2: 12µg Buserelin i.m. Tag 0 + 15 mg Luprostitol i.m. Tag 7 + 3.000 IE HCG i.m. Tag 15 + KB 16-22h später	Die warme Jahreszeit hatte negativen Einfluß auf die Therapie; Trächtigkeitsrate nach 1ter KB 29% vs. 32%; kumulative Trächtigkeitsrate 21% vs. 22%; im Winter lagen Trächtigkeitsraten bei 29% vs. 32% aber die kumulative Trächtigkeitsrate 56% vs. 78% = signifikant höher
De Vries et al. (2006)	stochastisches Model: rektale Untersuchung	ja, alle krank	keine Angabe	keine Angabe	theoretische Behandlung: Ovsynch oder PRID + PGF _{2α} + KB nach Östrus oder keine Behandlung	Tage bis Konzeption 94,4d ± 0,3 vs. 103,9d ± 0,6 vs. 156,9d ± 0,6 Behandlung 1 und 2 waren kostengünstiger als auf spontane Heilung zu warten, es gab nicht immer einen signifikanten Unterschied zwischen Ovsynch und PRID; Pro Fall sei Ovsynch \$ 11,39 günstiger als PRID-Behandlung
Dinsmore et al. (1987)	rektale Untersuchung	ja, alle krank	ja	ja	Gruppe 1: 100 µg Gonadorelin Gruppe 2: 8 µg GnRH (Buserelin)	30 d nach Behandlung keine Zysten bei 85% (Gruppe 1) vs. 89% (Gruppe 2) der Tiere
Dinsmore et al. (1989)	rektale Untersuchung	ja, alle krank	nein	nein	Gruppe 1: Buserelin-acetat, bei negativem Ergebnis 5.000 IU HCG	Kühe wurden je nach Progesteronwert in 3 Gruppen ausgewertet (<1ng/ml P4 vs. 1-3 ng/ml P4 vs. >3ng/ml P4):

Referenz	Einschl.-Kriterien	Kontr.-Gruppe	Ran-domi-sierung	Verblindung	Therapie	Therapieerfolg
					Gruppe 2: Gonadorelin- acetat, bei negativem Ergebnis 5.000 IU HCG	Behandlungserfolg 86,7% vs. 85,9% vs. 87,1%; Konzeptionsrate 74,5% vs. 74% vs. 64,3%
Dinsmore et al. (1990)	rektale Unter- suchung	ja, alle krank	ja	ja	Gruppe 1: 100 µg GnRH (Cystorelin)+ 0,9% NaCl Gruppe 2: 100 µg GnRH + 500 µg Cloprostenol	Positive klinische Antwort auf Therapie in 90% vs. 75%; Trächtigkeitsrate 68% vs. 100%; die Behandlung von Zysten mit Prostaglandin allein oder mit GnRH ist nicht effektiver als GnRH allein
Dobson et al. (1977)	rektale Unter- suchung und Hormon- analyse	ja, alle krank	nein	nein	Gruppe 1 (Follikel- zysten): 3.000 IE HCG i.v. Gruppe 2 (Follikel- zysten): 0,5 bzw. 1,0 mg GnRH i.m. Gruppe 3 (Luteinzysten): 3x 100 mg Progesteron i.m. in 48 h- Intervall Gruppe 4 (Luteinzysten): 500 mg Cloprostenol i.m. Gruppe 5 (Luteinzysten): 0,5 bzw. 1,0 mg GnRH i.m.	
Douthwaite et al. (2000)	rektale und sonografische Untersuchung	nein	nein	nein	PRID-Spirale für 12 d	Gesamträchtigkeitsrate 50% nach 3 Besam- ungen; Erstbesamung 18% Kühe mit Follikelzysten und 28% mit Luteinzysten; Keulungsrate 41 % vs. 11%
Eissa et al. (1995)	rektale Unter- suchung	ja, alle krank	ja	nein	Gruppe 1: Injektion steriles Wasser Gruppe 2: 1 mg GRH- Analog	Die zweimalige GRH- Applikation hatte eine signifikant bessere Wirkung als Einzeldosis; Behandlungserfolg 81,8% vs. 62,5%

Referenz	Einschl.-Kriterien	Kontr.-Gruppe	Ran-domi-sierung	Verblindung	Therapie	Therapieerfolg
					Gruppe 3: 2x 1 mg GRH- Analog innerhalb 7 d	(Gruppe 2) vs. 42,9% (Gruppe 1); Rastzeit, Zwischentragezeit waren in Gruppe 3 signifikant kürzer, ebenso Erst- besamungsergebnis
Elmore et al. (1975)	rektale Unter- suchung	ja, alle krank	ja	nein	Gruppe 1: 100 µg GnRH- Abbott i.m. Gruppe 2: 10.000 USP HCG i.v.	Behandlungserfolg nicht signifikant unter- schiedlich (79% vs. 68%); Trächtigerate 77% vs. 68% (keine Signifikanz)
Elmore (1989)	bezieht sich auf Studie Elmore et al. (1975)	-	-	-	-	-
Etherington et al. (1985)	keine Zysten- kühle	ja, alle gesund	ja	ja	Gruppe 1: GnRH am Tag 15 pp. Gruppe 2: Cloprostenol am Tag 24 pp.	Gruppe 1 zeigte gute Involution des Uterus, aber verlängerte Intervalle Abkalbung- Östrus, Erstbesamung und Trächtigkeit Gruppe 2 zeigte erniedrigte P4-Spiegel, daher kurze Zwischen- tragezeit
Garverick et al. (1976)	rektale Unter- suchung	ja, alle krank	ja	nein	Gruppe 1: 100 µg GnRH i.m. Gruppe 2: 10.000 IU HCG i.v.	Behandlungserfolg bei 8/10 vs. 9/10 Kühen; Fertilität nicht signifikant unterschiedlich; beide Therapien werden als effektiv eingestuft; endokrine Veränder- ungen nach Therapie ähnlich
Grunert et al. (1974)	rektale und klinische Untersuchung	ja, alle krank	nein	nein	Gruppe 1: 1,0 mg GnRH i.m. Gruppe 2: 1,5 mg GnRH i.m.	Messung des P4- Spiegels post applikationem, bei 3/5 Kühen physiologischer Wert, Corpus luteum nachweisbar
Grunert et al. (1973)	rektale und klinische Untersuchung	ja, alle krank	nein	nein	Gruppe 1: 1,0 mg LH/FSH- RH i.m. Gruppe 2: 1,5 mg LH/FSH- RH i.m.	Deutlicher LH-Anstieg bei allen Tieren; bei 7 Tieren Rückbildung der Zysten in 3 d, bei 5 Tieren wurden sie kleiner; Gelbkörper- bildung bei 13 von 15 Tieren
Grunert et al. (1992)	klinische Untersuchung und Serumwerte	ja, alle krank	nein	nein	20 oder 50 µg Buserelin i.m.	Erstbesamungsergebnis 25% vs. 45,5%; Gesamt- trächtigerate 55,6% vs. 72,7%; Besamungs- index 2,0 vs. 1,5; Ergebnis jedoch nicht der Medikation zuschreibbar

Referenz	Einschl.-Kriterien	Kontr.-Gruppe	Ran-domi-sierung	Verblindung	Therapie	Therapieerfolg
Gruss (1975)	klinische Untersuchung	ja, alle krank	nein	nein	Gruppe 1: 1.500-2.000 HCG i.m. oder i.v. + 1.000.000 IE Vitamin A, 500.000 IE Vit D3 + 400 mg Tocopherol i.m. + oral 24 mg CAP-Preßling + 200.000 IE Vitamin A + 100 mg Vitamin E Gruppe 2: oral 24 mg CAP-Preßling + 200.000 IE Vitamin A + 100 mg Vitamin E; Spülung mit Lotagen	Behandlungserfolg 66,7% vs. 94,7%, Gesamterfolg 81,1%
Günzler et al. (1980)	rektale Untersuchung	ja, alle krank	nein	nein	Gruppe 1: 500 µg PGF _{2α} - Analog (Cloprostenol) i.m.; Gruppe 2: 500 µg PGF _{2α} - Analog (Cloprostenol) i.m +150 µg GnRH (Lutal) 3 d später	Gruppe 1: Trächtigkeitsrate 52% Gruppe 2: 67% Trächtigkeitsrate; Kontrollkühe ohne Behandlung zeigten spontan normale P4-Spiegel, 2 wurden trüchtig
Gundling et al. (2009)	Ultraschall	ja, alle krank	ja	nein	Gruppe 1: Ovsynch-Protokoll Gruppe 2: modifiziertes Ovsynch-Protokoll	Das modifizierte Ovsynch-Protokoll zeigte eine höhere Heilungsrate und bessere Fruchtbarkeitsleistungen und war kostengünstiger
Hatler et al. (2006)	rektale Sonographie	ja, alle krank	ja	nein	Gruppe 1: 200 mg Progesteron i.m. Gruppe 2: Kontrolle	Progesteron verkürzte die Lebenszeit der Zysten um 12 d; Ovulation in 4/11 vs. 0/7 Kühen
Heidrich et al. (1970)	keine Angabe	ja, alle krank	nein	nein	Gruppe 1: 1.000 IE HCG (PU-5000-Selecta Vet) intrazystös Gruppe 2: 5.000 IE HCG (PU-5000-Selecta Vet) i.p. nach Sprengung der Zyste	Durch die intrazystöse Behandlung wurden 20/25 (Gruppe 1) vs. 22/25 (Gruppe 2) Rinder geheilt; optimale intraperitoneale Dosierung noch nicht bekannt

Referenz	Einschl.-Kriterien	Kontr.-Gruppe	Ran-domi-sierung	Verblindung	Therapie	Therapieerfolg
Heidrich et al. (1971)	keine Angabe	ja, alle krank	nein	nein	Gruppe 1: 1.000 IE HCG i.p. Gruppe 2: 1.500 IE HCG i.p. Gruppe 3: 2.500 IE HCG i.p. Gruppe 4: 3.000 IE HCG i.p.	Ovarheilungen und Graviditäten 96% bzw. 89%; innerhalb einzelner Gruppen Therapieerfolg etwa gleich; bezogen auf Anzahl der notwendigen Behandlungen scheint Dosierung von 3000 IE intraperitoneal notwendig
Hernandez-Ledezma et al. (1982)	keine Angabe	ja, alle krank	nein	nein	Gruppe 1: 100 µg GnRH Gruppe 2: steriles Wasser	GnRH-Gabe beeinflusst steroidogenetische Aktivität der Zysten; Testosteron- und P4-Konzentrationen stiegen an; Östradiol-17β sank; keine Therapiestudie i.e.S.
Hügel et al. (1979)	rektale Untersuchung	ja, alle krank	nein	nein	Gruppe 1: 0,25 mg LH-RH (Lutal) Gruppe 2: 0,01 mg LH-RH Buserelin (Receptal)	Gesamtkonzeptionsrate 84,6% vs. 61,8%; Erstbesamungskonzeptionsrate 86,2% vs. 59,7%; Intervalle Behandlung-Ostrus bzw. Konzeption waren ebenfalls ähnlich
Humke (1976)	keine Angabe (kein Original einsehbar)	keine Angabe	nein	nein	0,25 mg, 0,5 mg, 1,0 mg bzw. 1,5 mg LH-RH	Klinische Heilung bei 93,6% der Tiere, 68,3% wurden nach einmaliger, 10,2% nach zweimaliger Behandlung tragend; nach gleichen Kriterien auswählbar wurden 93,6% klinisch geheilt, 70,1% nach einmaliger, 9,8% nach zweimaliger Behandlung tragend; Dosierungen zwischen 0,25 - 1,5 mg LH-RH haben gleiche hormonelle Wirkungen
Humke et al. (1979)	rektale und klinische Untersuchung	ja, alle krank	ja	nein	Gruppe 1: 10 µg LH-RH (Buserelin)+ Sprengung der Zyste Gruppe 2: 10 µg LH-RH (Buserelin)	Gesamtkonzeptionsrate 85,5% vs. 85,9%; durchschnittliche Intervalle zwischen Behandlung und 1. Brunst annähernd gleich; Erstbesamungskonzeptionsrate 58,2% vs. 47,2%; Intervall Behandlung-Konzeption 38,5 d vs. 26,1 d
Iwakuma et al. (2008)	rektal und Ultraschall	ja, alle krank	nein	nein	CIDRs über 7 Tage, dann PGF _{2α} -Applikation	Die Behandlung mit CIDRs und PGF _{2α} kann das Risiko der Fehlbehandlung

Referenz	Einschl.-Kriterien	Kontr.-Gruppe	Ran-domi-sierung	Verblindung	Therapie	Therapieerfolg
						reduzieren und bewirkt eine hohe Fruchtbarkeit
Jeffcoate et al. (1995)	Ultraschall	ja, alle krank	nein	nein	Gruppe 1 (Luteinzyste): PGF _{2α} (Cloprostenol, Dinoprost) i.m. Gruppe 2 (Luteinzyste): PRID Gruppe 3 (Luteinzyste): GnRH (Fertagyl) i.m. Gruppe 4 (Follikel-Thekazyste): GnRH (Fertagyl) i.m. Gruppe 5 (Follikel-Thekazyste): PRID	Luteinzysten schrumpften und es kam zum Östrus nach Progesterongaben; PRID-Spirale wirkte nur teilweise (2/4); GnRH führte zum Östrus, aber Zysten blieben lange bestehen; Follikel-Thekazysten: GnRH und PRID führten zur Ovulation und Corpus luteum-Bildung, aber Zyste blieb
Johnson et al. (1967)	klinische und rektale Untersuchung	ja, krank auch Anoestrus usw.	nein	nein	Gruppe 1: keine Intervention Gruppe 2: 14x täglich 50 mg/ml Progesteron s.c. Gruppe 3: 14x täglich 100 mg Progesteron s.c.	Heilungsrate 61,5% vs. 62,5%, Konzeptionsrate 48,7% vs. 52,5%, 13,3% der Kontrolltiere wurden tragend; 50 mg Progesteron war effektiver bzgl. der Kontrolle des Östrus nach Behandlung
Jou et al. (1999)	rektale Untersuchung und P4-Spiegel	ja, alle krank	ja	ja	Gruppe 1: 100 µg GnRH (Cystorelin) i.m. Gruppe 2: NaCl-Lösung i.m.	GnRH-Gaben führten zu Erhöhung LH-Spiegel und LH/FSH-Verhältnis; Intervall Behandlung – Corpus luteum Bildung und Auflösung der Zyste wurde von GnRH nicht beeinflusst; Effektivität der Therapie mit GnRH wird angezweifelt
Kawate et al. (1997)	rektale Untersuchung und P4-Spiegel	ja, krank und gesund	nein	nein	Gruppe 1 (Kontrolle): 30 mg PGF _{2α} i.m. + 1 mg Estradiol-17β 18 h danach Gruppe 2 (Zysten): 30 mg PGF _{2α} i.m. + 1 mg Estradiol-17β 18 h danach	Durchschnittlicher LH-Peak-Wert unterschied sich nicht signifikant von Gruppe 1 und 2; alle Zystenkühe wurden innerhalb 3 Wochen geheilt

Referenz	Einschl.-Kriterien	Kontr.-Gruppe	Ran-domi-sierung	Verblindung	Therapie	Therapieerfolg
Kesler et al. (1978)	rektale Untersuchung	ja, alle krank	nein	nein	Gruppe 1: steriles Wasser i.m.	Behandlungserfolge zwischen Gruppe 2, 3 und 4 unterschieden sich nicht, alle unterschieden sich jedoch von Gruppe 1; durchschnittlichen Zeitintervall Behandlung-Östrus war kleiner in Gruppe 3 als Gruppe 4, beide kleiner als Gruppe 2
					Gruppe 2: 100 µg GnRH i.m.	
					Gruppe 3: 25 mg PGF _{2α} i.m.	
					Gruppe 4: 25 mg PGF _{2α} 9d + 100 µg GnRH i.m.	
Kesler et al. (1981)	rektale Untersuchung	ja, alle krank	nein	nein	Gruppe 1: steriles Wasser i.m.	Konzentration von Progesteron war bei Gruppe 2 höher und LH und Östradiol-17β niedriger, eine Schicht luteinierter Zellen wurde in Gruppe 2 um die Zysten herum gefunden; keine eigentliche Therapie-studie
					Gruppe 2: 100 µg GnRH i.m.	
Kim et al. (2007)	Ultraschall	ja, alle krank	ja	nein	Gruppe 1: CIDR mit 2 mg Estradiolbenzoat + 50 mg Progesteron + PGF _{2α} 7 d nach Entfernung CIDR+ GnRH 9 d+ AI 16 h später	Follikelanbildung innerhalb 7 d bei 12/15 vs. 14/15 der Tiere; Intervall bis zur Follikelwelle war größer bei Gruppe 1; Anteil der synchronisierten Tiere und Trächtigkeitsraten unterschieden sich nicht signifikant
					Gruppe 2: CIDR mit 100 µg GnRH + PGF _{2α} 7 d nach Entfernung CIDR+ GnRH 9 d+ AI 16 h später	
Kim et al. (2006)	rektale Untersuchung	Experiment 1: ja, alle krank	nein	nein	Gruppe 1: GnRH-Injektion + KB nach Östrus innerhalb 21 d	Experiment 1: Konzeptionsrate 26,9% vs. 52,3%
		Experiment 2: ja, krank und gesund			Gruppe 2: CIDRs + GnRH-Injektion Tag 0 + PGF _{2α} + CIDRS ex an Tag 7, GnRH Tag 9 + KB 16 h später	Experiment 2: Follikelanbildung ähnlich, durchschnittlicher Durchmesser der Follikel an Tag 4 - 7 sowie prädominante Follikel an Tag 9 unterschieden sich nicht signifikant

Referenz	Einschl.-Kriterien	Kontr.-Gruppe	Ran-domi-sierung	Verblindung	Therapie	Therapieerfolg
					CIDRs mit Progesteron + GnRH-Injektion an Tag 0; PGF _{2α} + CIDRs ex an Tag 7, GnRH-Injektion an Tag 9	
Kim et al. (2004)	rektale Untersuchung und P4-Spiegel	ja, alle krank	nein	nein	Gruppe 1 (Anoestrus), Gruppe 2 (Follikelzysten), Gruppe 3 (Luteinzysten bzw. Corpus luteum-Zysten): PRID-Spirale mit Estradiol-Benzooat-Kapsel für 12 Tage	Heilungsrate (Oestruszeichen und Corpus luteum) 69,2% vs. 46,7% vs. 28,6%; 15,4% vs. 33,3% vs. 57,1% zeigten keinen Östrus aber ein C.I.; Therapie wird als effektiv eingestuft
Koppinen et al. (1984 I)	rektale Untersuchung	ja, alle krank	nein	nein	Gruppe 1: 50 µg GnRH (Receptal) i.m. Gruppe 2: GnRH + 0,5 mg PGF _{2α} (Cloproste-nol) i.m. 9 d später	Gruppe 2 zeigte frühere Oestrussymptome, Intervall Behandlung-Trächtigkeit war aber nicht signifikant kürzer als bei Gruppe 1
Koppinen et al. (1984 II)	rektale und vaginale Untersuchung	ja, alle krank	nein	nein	Gruppe 1: 50 µg GnRH (Nialutin) i.m. Gruppe 2: 2.500 IE HCG i.m.	P4-Werte wurden ermittelt; Kühe mit niedrigem P4 und folgendem Anstieg und Kühe mit zu Beginn hohem P4-Gehalt zeigten gleiche Fertilität; Tiere mit gleich bleibend niedrigem P4 zeigten einen schnellen Östrus, nahmen aber schlecht auf
Korndörfer et al. (1975)	rektale Untersuchung	ja, alle krank	nein	nein	Gruppe 1: 1.500 IE HCG-Applikation in wässriger Lösung intraovariell Gruppe 2: 1.500 IE HCG-Applikation in ölicher Lösung intraovariell	Trächtigkeitsraten 75,8% vs. 55,9%; Östrus trat in Gruppe 1 deutlich gehäuft zwischen Tag 8 und 21 auf, bei Gruppe 2 verstreuter und zu 47% nach Tag 21, eine höhere Dosierung der öligen Suspension scheint keinen höheren therapeutischen Effekt zu erzielen
Kudlac et al. (1970)	keine Angabe	ja, keine Angabe	nein	nein	Gruppe 1: rektales Zerdrücken der Zyste	Heilungsrate 25 - 28%; Therapie der Gruppe 4 war am wirkungsvollsten; Trächtig-

Referenz	Einschl.-Kriterien	Kontr.-Gruppe	Ran-domi-sierung	Verblindung	Therapie	Therapieerfolg
					Gruppe 2: 300 mg Progesteron (Agolutin Spofa) i.m.	keitsraten 35,7% vs. 62,8% vs. 57,8% vs. 75,0%; Besamungsindex 1,8 vs. 1,8 vs. 1,7 vs. 1,5; Intervall Behandlung-Trächtigkeit 41,0 vs. 62,5 vs. 63,5 vs. 40,8
				Gruppe 3: 6.000 IE HCG i.v.		
				Gruppe 4: 3.000 IE HCG + 125 mg Progesteron (Skauraon) i.v.		
Kudlac et al. (1993 II)	keine Angabe	ja, alle krank	nein	nein	Gruppe 1: 100 µg GnRH i.m.	Der LH-Spiegel stieg bei Kühen nach Applikation an; Erstbesamungserfolg 43%; Gesamtträchtig- keitsrate 82%; Besamungsindex 1,57; bei positiv reagierenden Tieren: Gesamt- trächtigkeitsrate 84,5%, Besamungsindex 1,76
					Gruppe 2: 250 µg GnRH i.m.	
					Bei positiv reagierenden Tieren 500 µg Cloprostenol i.m. zusätzlich	
Kudlac et al. (1984 I)	klinische Untersuchung und P4- Spiegel	ja, alle krank	nein	nein	Therapien: Cystotrypsie, 300 mg Progesteron i.m.; 6.000- 9.000 IU HCG i.v. oder i.p.; 3.000 IE HCG + 125 mg Progesteron i.v. oder i.p.; 100 µg -1 mg GnRH (Lutal) i.m.; 20 µg GnRH (Lutal) i.m.; 100-200 µg GnRH (Dirigestran) + PGF _{2α} 14d später; 500 µg PGF _{2α} bei Lutealzysten, Corticosteroide	Erfolgreichste Therapie war die Applikation von GnRH, 70% Heilung nach 1 Behandlung; Erstbesamungserfolg 50%, Gesamtträchtigkeitsrate 80%, Besamungsindex 1,6
Kudlac et al. (1984 II)	klinische Untersuchung	ja, alle krank	nein	nein	Gruppe 1: 5-10 ml Dirigestran (40 µg LH-RH in 1 ml) i.m.	Behandlungserfolg 90% vs. 6,1% vs. 92,59%; Erstbesamungserfolg 50% vs. 41,38% vs. 47,45%; Gesamt- trächtigkeitsrate 82,5% vs. 72,41% vs. 81,35%; Besamungsindex 1,8 vs. 2,14 vs. 2,02; kein signifikanter Unterschied
					Gruppe 2: 2 ml Super- gestran (25 µg GnRH-Analog in 1 ml) i.m.	

Referenz	Einschl.-Kriterien	Kontr.-Gruppe	Ran-domi-sierung	Verblindung	Therapie	Therapieerfolg
					Gruppe 3: 4 ml Super-gestran (25 µg GnRH-Analog in 1 ml) i.m.	zwischen Gruppe 1 und 3; Gruppe 2 signifikant schlechter
Küpfer et al. (1991)	rektale Untersuchung	ja, alle krank	nein	nein	Gruppe 1: 1.500 IE HCG i.v. + 150 mg Progesteron i.m. Gruppe 2: 5.000 IE HCG i.v.+ 300 mg Progesteron i.m.	Befunde sehr heterogen, etwa die Hälfte der Tiere zeigten wieder normale Ovarfunktion; Selbstheilung der Zysten groß
Kuzma et al. (1993)	keine Angabe	ja, alle krank	nein	nein	Ruptur der Zysten, dann: Gruppe 1: 100 ml Lugollösung intra uterin Gruppe 2: Ceromangan-Injektion i.v. Gruppe 3: 100 ml 4%ige Lösung Vagothyl intrauterin Gruppe 4: Nymfon-Injektion Gruppe 5: PGF _{2α} (Cloprostenol) i.m. Gruppe 6: nur Ruptur der Zyste	Keine der Therapien zeigte signifikante Überlegenheit; keine signifikanten Unterschiede zwischen Behandlungserfolgen, Trächtigkeitsraten
Kweon et al. (1986)	rektale Untersuchung	ja, alle krank	nein	nein	Versuch 1: 10-20.000 IU HCG i.m. in 3 Gruppen mit unterschiedlichen Cholesterol-Spiegeln Versuch 2: 100-200 µg GnRH i.m. in 3 Gruppen mit unterschiedlichen Cholesterol-Spiegeln	Versuch 1: 82,4% der Kühe mit Cholesterol-Spiegel 160 mg / dl – 210 mg / dl zeigten signifikant mehr ovarielle Reaktion als Kühe mit 160 mg / dl – 210 mg / dl Versuch 2: Versuch zeigte ähnliche Ergebnisse

Referenz	Einschl.-Kriterien	Kontr.-Gruppe	Ran-domi-sierung	Verblindung	Therapie	Therapieerfolg
Lopez-Gatius et al. (2001)	Ultraschall Untersuchung	ja, alle krank	ja	nein	Studie 1: Gruppe 1: 100 µg GnRH i.m. + 25 mg PGF _{2α} am 14d Gruppe 2: 1,55 g P4 – PRID für 9d + 100 µg GnRH + 25 mg PGF _{2α} am 7d Gruppe 3: keine Intervention	Persistenz der Follikel 70,6% vs. 16,7% vs. 88,9%; sichtbarer Östrus 29,4% vs. 83,3% vs. 11,1%; Trächtigkeitsrate 5,9% vs. 27,8% vs. > 0%
	Ultraschall Untersuchung	ja, alle krank	ja	Nein	Studie 2: Gruppe 1: 100 µg GnRH 0d + 25 mg PGF _{2α} 7d + 100 µg GnRH 32 h später, KB 16-20 h später Gruppe 2: Behandlung wie Gruppe 1 aus Studie 1 + KB nach 56 h	Ovulationsrate 8,2% vs. 84,8%; Trächtigkeitsrate 4,1% vs. 34,2%; Zystenpersistenz 63% vs. 22,2%
Lopez-Gatius et al. (2002)	Ultraschall Untersuchung	ja, krank und gesund	ja	nein	Gruppe 1: 100 µg GnRH i.m. + 500 µg Cloprostenol i.m. Tag 7 Gruppe 2: 100 µg GnRH i.m. + 500 µg Cloprostenol i.m. Tag 0 + 500 µg Cloprostenol i.m. Tag 14;	Gruppe 2: geringere Zystenpersistenz (15,6% vs. 45,2%); höhere Oestruserfassung, höhere Ovulationsrate, schnellerer Behandlungserfolg als Gruppe 1
					Versuch 2: Ovsynch-Verfahren GnRH-CLP/CLP-GnRH 36 h bzw. GnRH-CLP/CLP-GnRH 32 h; negative Kontrollgruppe	Versuch 2: Zystenpersistenz 10,9% vs. 46,9%; Ovulationsrate 79,7% vs. 17,2%; Oestrusrate 34,3% vs. 12,5%; Trächtigkeitsrate 28,1% vs. 3,1%; Kontroll-gruppe 28,1% vs. 35,9%
Lopez-Gatius et al. (2008)	keine Angaben	ja, alle krank (Suböstrus, Zysten Anestrus)	nein	nein	krankheitssprezifische Therapie	Keine Therapiestudie; vorangehende Erkrankungen wirken sich negativ, spätes Laktationsstadium positiv auf Therapien aus

Referenz	Einschl.-Kriterien	Kontr.-Gruppe	Ran-domi-sierung	Verblindung	Therapie	Therapieerfolg
Marcek et al. (1985)	rektale Untersuchung, P4-Bestimmung	ja, alle krank	ja	nein	Gruppe 1: 5.000 IU HCG i.v. + α -Karotin Gruppe 2: 100 μ g GnRH i.m. + α -Karotin Gruppe 3: ohne Intervention	α -Karotin hatte keinen Effekt auf die Wirkung beider Therapien
Markiewicz et al. (1999)	rektale Untersuchung	ja, krank und gesund	keine Angabe	nein	Gruppe 1: 20 μ g Buserelin i.m. Gruppe 2: Kontrolltiere ohne Intervention	Trächtigkeitsrate in Gruppe 1 54,6%; niedriger P4-Spiegel und Energiedefizit scheinen Therapieerfolg negativ zu beeinflussen
McKay et al. (1957)	keine Angabe	keine Angabe	nein	nein	1. Manuelle Ruptur der Zysten 2. Vetrophion 10 RU i.v. 3. Vetrophin 5 RU + 2.500 – 4.000 IU HCG i.v. 4. 10.000 IU HCG i.m. 5. P.L.H. 50 Units i.m. 6. 500 mg Repositol Progesteron i.m.	Therapie 1, 5 und 6 waren nicht befriedigend wirksam Trächtigkeitsrate nach Behandlung 67,7%; sehr ungenaue Angaben
McDowell et al. (1998)	Zysten induziert, Ultraschall Untersuchung und P4-Spiegel	ja, alle krank	ja	nein	Gruppe 1: 2 PRIDs für 6 h Gruppe 2: 2 PRIDs für 24 h Gruppe 3: keine Intervention	Gruppe 1: 1/5 bzw. Gruppe 2: 4/5 Kühe zeigten Atresie der Zysten; nur 80% wurden geheilt, so dass entweder ein höhere Dosis P4 oder längerer Verbleib der PRIDs vorgeschlagen wird
McLeod et al. (1991)	rektale Untersuchung	ja, alle krank	nein	nein	Gruppe 1: PGF _{2α} Gruppe 2: Prostaglandin-Analog Gruppe 3: GnRH Gruppe 4: PRID Gruppe 5: nur Oesturskontrolle	Studienergebnisse zeigen, dass Nicht-Erkennen des Östrus eine größere Rolle spielt als ovarielle Dysfunktionen; rektale Untersuchungen waren ungenau und führten oft zu falschen therapeutischen Behandlungen
Monnoyer et al. (2004)	keine Angabe	ja, alle gesund	nein	nein	Cystorelin-gaben i.m. 50 μ g / 100 μ g / 200 μ g oder Placebo; Studie	52 \pm 18 μ g GnRH wurden gebraucht, um den vorgegebenen Wert von 5 ng/ml LH zu erreichen; bei einer

Referenz	Einschl.-Kriterien	Kontr.-Gruppe	Ran-domi-sierung	Verblindung	Therapie	Therapieerfolg
					zur Dosisfindung	Standardgabe von 100 µg GnRH wurden mittlere LH-Plasmakonzentrationen $7,22 \pm 0,98$ ng/ml erreicht
Müller-Schlosser et al. (1977)	rektale Untersuchung und P4-Werte (<1,0 ng/ml)	ja	nein	nein	Gruppe 1: 1,5 mg GnRH i.m.	Gruppe 1 und 2 zeigten keinen signifikanten Unterschied: 73% zeigten Heilung bzw. Verringerung der Zystengröße; bei 79% nachweisbares Corpus luteum nach Ø = 7,5 Tagen; Konzeptionsrate Gruppe 1 und 2 80%, Gruppe 3 nur 45%
					Gruppe 2: 1,0 mg GnRH i.m.	
					Gruppe 3: 0,5 mg GnRH i.m.	
Nakao et al. (1993)	rektale Untersuchung	ja, alle krank (Follikel-Thekazyten)	nein	nein	Gruppe 1: 100 µg Fertirelinacetat i.m. + 1,0 mg Fenoprostalen s.c.	Trächtigkeitsraten 66,1% vs. 48,1%; Behandlung-Konzeption-Intervall 30 ± 21 vs. 43 ± 27 d; Behandlung 1 somit überlegen
					Gruppe 2: 100 µg Fertirelinacetat i.m.	
Nakao et al. (1980 I)	rektale Untersuchung	ja, alle krank	nein	Nein	Gruppe 1: 50 ml PVP-Iod-Lösung i.u.	16 von 39 Kühen zeigten Luteinzysten, 6 zeigten einen P4 < 1,0 ng/ml, 10 Tiere zeigten P4 > 1,0 ng/ml; Fazit sei, dass PGF _{2α} -Analoge 14 d nach der Behandlung mit LH-RH das Intervall Behandlung-Konzeption verkürzen
					Gruppe 2: 400 µg LH-RH-Analog i.m.	
					Gruppe 3: 50 ml PVP-Iod-Lösung i.u. + 400 µg LH-RH-Analog i.m.	
					14 Tage später 500 - 1.000 µg PGF _{2α} -Analog bei Luteinisierung der Zysten	
Nakao et al. (1980 II)	keine Angabe	ja, alle krank	nein	nein	Gruppe 1: 200 µg TAP031 (GnRH-Analog) i.m. + bei Nichtansprechen 500 µg TAP 031	Kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppen 1, 2 und 3; TAP 031 sei aber günstig und erzeugt keine oder kaum Antikörperbildung im Gegensatz zu HCG
					Gruppe 2: 500 µg TAP 031 i.m. (Wiederholung bei Nichtansprechen auf Therapie)	

Referenz	Einschl.-Kriterien	Kontr.-Gruppe	Ran-domi-sierung	Verblindung	Therapie	Therapieerfolg
					Gruppe 3: 10.000 MU HCG i.m. (bei Nichtan- sprechen auf Therapie + 400 KE APG i.v.)	
Nakao et al. (1977)	rektale Unter- suchung (Follikel- Zysten)	ja, alle krank	nein	nein	Gruppe 1: 2.000 µg GnRH i.m.	Konzeptionsrate 57%; signifikanter Unterschied in der Heilung (Gruppe 2 > 1); kaum Wirkunter- schiede bei unter- schiedlicher Dosierung oder Applikationsart
					Gruppe 2: 1.500 µg GnRH i.m. bzw. 2.000 µg GnRH i.m. bzw. 1.000 µg GnRH i.v. bzw. 3.000 µg GnRH i.v.	
Nakao et al. (1978)	rektale Unter- suchung (Follikel- Zysten)	ja, alle krank	nein	nein	Gruppe 1: 110 mg Depot- Progesteron (100 mg 17a- Hydroxy- progesteron + 10 mg Progesteron in Öl) i.m. + bei Nichtan- sprechen 6.000 MU HCG i.m. Tag 10	Gruppe 1: 50% Behandlungserfolg, nach Nachbehandlung zeigten 38% Östrus und 25% wurden tragend
					Gruppe 2: 100 mg Progesteron in Öl i.m. + bei Nichtan- sprechen 6.000 MU HCG i.m. Tag 5	Gruppe 2: 31% Behandlungserfolg, nach Nachbehandlung 64%
					Gruppe 3: 10.000 MU HCG i.m.	Gruppe 3: 58% Behandlungserfolg
Nakao et al. (1977 II)	rektale Unter- suchung	ja, alle krank	nein	nein	Gruppe 1: 20 mg Beta- methason i.m. bzw. 10 mg Dexamethason i.m.	Trächtigkeitsraten 32,4% vs. 30,3%, Intervall Behandlung-Konzeption 32,1 ± 30,5 d vs. 51,6 ± 29,5 d; Therapie 1 war befriedigend auch bei spätem Therapiebeginn
					Gruppe 2: 3.000 IE HCG + 125 mg Progsteron i.v.	
Nakao et al. (1983)	rektale Unter- suchung	ja, alle krank	ja	nein	Gruppe 1: 50 µg Fertirelin i.m.	Trächtigkeitsraten 56,6% vs. 62,7 % vs. 65,4%; kein signifikanter Unterschied zwischen den Dosierungen nachweisbar
					Gruppe 2: 100 µg Fertirelin i.m.	

Referenz	Einschl.-Kriterien	Kontr.-Gruppe	Ran-domi-sierung	Verblindung	Therapie	Therapieerfolg
					Gruppe 3: 200 µg Fertirelin i.m. Nachbehand- lung wenn keine Verbesserung	
Nakao (1977 III)	rektale Unter- suchung	ja, alle krank	nein	nein	Gruppe 1: 20 mg Beta- methason i.m. oder 10 mg Dexamethason i.m. Gruppe 2: 3.000 IU HCG i.v.+ 125 mg Progesteron i.v.	Reaktion der Ovarien und Plasmaspiegel der Sexualsteroidoide wurden untersucht; Gruppe 2 zeigte signifikant mehr Kühe mit luteinisierten Zysten nach 10 d; Serumoestrogen und Serumprogesteron war in Gruppe 1 nach 10 d nicht beeinflusst, in Gruppe 2 war Serumprogesteron signifikant erhöht, Serumoestrogen signifikant erniedrigt; bei Kühen mit unbefriedig- ender Vorbehandlung mit Gonadotropin keine P4-Steigerung, ohne Vor-behandlung signifikanter Anstieg von P4
Nakao et al. (1979)	rektale Unter- suchung	nein, alle krank	nein	nein	20.000 IU HCG i.m. + nach 10d ohne Luteinisierung der Zysten 500 µg GnRH- Analog i.m. + bei Nichtan- sprechen 400 KE Bovine anterior pituitary gonadotropin (APG) i.m.	Heilungsrate nach Behandlung 1 nur 19,5% (8/41), nach zweiter Behandlung 36,4% (18/33), nach dritter Behandlung 40,0% (11/15); GnRH-Gaben heilen Zysten effektiv, die nicht auf HCG an- sprechen; APG-Gaben scheinen nicht effektiv als Nachbehandlung nach GnRH-Gaben zu sein; APG sollte besser als 2. Behandlung nach HCG erfolgen
Nanda et al. (1991)	rektale Unter- suchung	ja, krank (Luteal-, Follikular- zysten) und gesund	nein	nein	Gruppe 1: 500 µg Cloprostenol i.m. + 1 mg Oestradiol- benzoat i.m. 24 h später	47% der Lutealzysten Kühe und 48% der Follikelzysten Kühe zeigten nach Therapie eine LH-Ausschüttung; alle Tiere der Gruppe 3 zeigten LH-Freisetzung;

Referenz	Einschl.-Kriterien	Kontr.-Gruppe	Ran-domi-sierung	Verblindung	Therapie	Therapieerfolg
					Gruppe 2: (zyklischen und azyklische Kühe): 1 mg Oestradiolbenzoat i.m.	Gruppe 4 zeigte nur in 1 Fall einen LH-Anstieg
					Gruppe 3: PRID für 7 d + 1 mg Oestradiolbenzoat 24 h später	
					Gruppe 4: Manuelle Ruptur der Zyste + 1 mg Oestradiolbenzoat i.m. 24 h später	
Nanda et al. (1988)	rektale Untersuchung	ja, alle krank (Lutein u Follikelzysten)	nein	nein	Gruppe 1 (Lutealzysten): 500 µg Cloprostenol i.m.	Heilungsrate 65% bzw. 52,6% in 4,9 bzw. 19 Tagen; Trächtigkeitsrate 77% vs. 94%
					Gruppe 2 (Follikelzysten): 500 µg Gonadorelin oder 20 µg Buserelin + Cloprostenol (bei 20 Tieren)	Therapie von Follikel Theka Zysten bzw. Behandlung von Luteal- oder luteinisierten Zysten durch Cloprostenol 15 d nach GnRH-Behandlung scheint am effektivsten
					Bei Nichtansprechen weitere Behandlung mit GnRH, PRID	
Nessan et al. (1977)	rektale Untersuchung – Klinik	ja, alle krank	ja	nein	Gruppe 1: 10.000 IU HCG i.m. + Ruptur oder Drainage der Zyste	Heilungsraten 44% vs. 48% vs. 40%; keine signifikanten Unterschiede nachweisbar
					Gruppe 2: 250 µg GnRH i.m. + Ruptur oder Drainage der Zyste	
					Gruppe 3: 250 µg GnRH i.m.	
Nishkawa et al. (1962)	Klinik	ja, alle krank	nein	nein	Versuch 1: 6.850 – 13.550 MU PMS	Eine schnelle Entwicklung von Follikeln konnte beobachtet werden; starke Volumenzunahme (60-70 ml); nach Rückbildung dieser Follikel
					Versuch 2: 4.500 – 13.000 IU PMS	

Referenz	Einschl.-Kriterien	Kontr.-Gruppe	Ran-domi-sierung	Verblindung	Therapie	Therapieerfolg
					Versuch 3: 5.000- 6.000 IU PMS + 2.500 – 3.000 MU HCG Versuch 4: 9.000 – 15.000 IU PMS + Ovarektomie bzw. Töten der Tiere, Vergleich mit Gesunden	kam es nur Ovulation normaler Follikel; Konzeptionsrate 16/20 (80%)
Osawa et al. (1995)	rektale Unter- suchung und Milch-P4	ja, alle krank	ja	nein	Gruppe 1: 200 µg Fertirelin Gruppe 2: 20 µg Buserelin	Luteinisierung in 75% vs. 72%; Konzeptionsrate 74% vs. 65%; Intervall Therapie- Konzeption 71 d vs. 63 d; die Unter-schiede waren nicht signifikant, beide GnRH-Analoge wirken ähnlich
Otel et al. (1976)	rektale Unter- suchung	ja, alle krank	nein	nein	Gruppe 1: 100 mg GnRH (Cystorelin) i.m. Gruppe 2: 3.000 - 4.000 E HCG (Gonacor/ Praedin/ Chorioman) i.v.	Behandlungserfolg 90,7% vs. 63,3%; Trächtigkeitsrate 75,3% vs. 55,5%
Otel (1982)	rektale Unter- suchung	ja, alle krank	nein	nein	Gruppe 1: 100 µg GnRH i.m. Gruppe 2: 3.000 - 4.000 IE HCG i.v.	Auflösen der Zysten in 90,7% vs. 63,3%; Trächtigkeitsrate 75% vs. 55,5%
Palomar et al. (2008)	Ultraschall	ja, alle krank	nein	nein	0.6 mg of Naloxon- hydrochloride plus 2 mL of GnRH analogue epidural via lumbosacral	Calciumnaloxon wird als effektives Therapeutikum gegen Ovarialzysten angesehen
Pedersen (1983)	rektale und klinische Diagnose	ja, alle krank	nein	nein	50 µg / 100 µg bzw. 250 µg LHRH- Gaben i.m.	Heilungsrate identisch zwischen den 3 Gruppen (73% vs. 71% vs. 75%); 50 µg LHRH wird als adäquate Dosis bezeichnet
Pribyl et al. (1962)	rektale und vaginale Untersuchung	nein	nein	nein	2.500 - 6.000 IE HCG i.v. + Abdrücken der Zysten	Luteinisierung der Zysten bei 78,4% der Tiere, nach zweimaliger Behandlung werden 98,2% der Kühe geheilt; Konzeptionsrate 86,0%; Trächtigkeitsrate 74,4%, Besamungsindex 1,4

Referenz	Einschl.-Kriterien	Kontr.-Gruppe	Ran-domi-sierung	Verblindung	Therapie	Therapieerfolg
Romaniuk (1972)	rektale Untersuchung und Klinik	ja, alle krank	nein	nein	Gruppe 1: Manuelle Ruptur + 400-500 mg Syntolutan (Progesteron) i.m. Gruppe 2 : Manuelle Ruptur + 5.000 IU Pregnyl (HCG) i.m. Gruppe 3: Manuelle Ruptur + Nymfalon (3.000 IE HCG + 125 mg Progesteron) i.v. Gruppe 4: Manuelle Ruptur	Heilungsrate 75,7% vs. 75,5% vs. 77,8% vs. 70,0%; Intervall Behandlung-Konzeption 44,6 vs. 48,7 vs. 56,5 vs. 49,2 d; Erstbesamungserfolg 58,5% vs. 52,8% vs. 61,1% vs. 51,0%
Ruesch et al. (1983)	rektale Untersuchung und Klinik	nein, krank (Zysten, stille Brunst, unklar)	nein	nein	PRID-Spirale für 12 Tage	Nach Schlachtung wurden Ovarien makroskopisch untersucht, Bestimmung der P4-Werte: Brunst bei 7/10 Tieren
Saalfeld et al. (1976)	rektale Untersuchung	ja, alle krank	nein	nein	Abdrücken der Zysten, dann: 0,25 - 1,0 mg LH-FSH (Lutal) i.m.	Konzeptionsrate 73,6%; kein signifikanter Unterschied zwischen den Dosierungen nachweisbar; erster Östrus nach Ø 22,8 Tagen
Schätzle et al. (1983)	rektale Untersuchung und Klinik	ja, alle krank	nein	nein	Gruppe 1: 0,5 mg GnRH (Gonadorelin) i.m. Gruppe 2: 3.000 IE HCG (Ekluton) i.v. Gruppe 3: 0,5 mg GnRH + 3.000 IE HCG i.v.	Nach einmaliger Behandlung: Intervall Behandlung-Konzeption 34,6 d vs. 29,9 d vs. 34,6 d; Besamungsindex 1,3 vs. 1,5 vs. 1,2; Trächtigkeits-rate 80,4% vs. 82,6% vs. 82,0%; des weiteren wurde der Einfluß des Behandlungszeitpunktes untersucht
Schätzle et al. (1986)	rektale Untersuchung und Klinik	ja, alle krank	nein	nein	Gruppe 1: 0,5 mg GnRH i.m.	Nach einmaliger Behandlung: Konzeption nach 30,4 ± 14.2 d vs.

Referenz	Einschl.-Kriterien	Kontr.-Gruppe	Ran-domi-sierung	Verblindung	Therapie	Therapieerfolg
					Gruppe 2: 3.000 IE HCG + 0,5 mg GnRH i.v.	34,7 ± 24,4 d; Behandlungserfolg 94,3% vs. 97,1%; nach 2 Behandlungen konzi- pierten 91,66%; Kühe, die später als 60 Tage pp. behandelt wurden, konzipierten zu 75% bzw. 83,7%
Schjerven (1973)	rektale Unter- suchung	ja, alle krank	nein	nein	Gruppe 1: 3.000 IU HCG + 50 mg Methylace- toxypro- gesteron i.v. + manuelle Ruptur Gruppe 2: Manuelle Ruptur	Behandlungserfolg 59% vs. 56%; Trächtigkeitsrate 76% vs. 74%, Besamungsindex 1,8 bzw. 2,2
Schmidt (1992)	rektale und vaginale Unter- suchung, P4- Test	ja, alle krank	alter- nierend	nein	Gruppe 1: homöopatisch Gruppe 2: Gestagen/HCG	Behandlungserfolg Gruppe 1: 11/16 vs. Gruppe 2: 6/9
Schweizer (1975)	keine Angabe	ja, alle krank	alter- nierend	nein	Gruppe 1: 3.000 IE HCG + 125 mg Progesteron i.v. Gruppe 2: 100 mg Chlormadino- acetat i.m. + 4 d später 10 Tage lang 10 mg Chlormadino- acetat oral Gruppe 3: 3.000 IE HCG + 125 mg Progesteron i.v. + 4 d später 10 Tage lang 10 mg Chlor- madinoacetat oral - bei allen intrauterine Behandlung Lotagen/- Aureomycin + Vit A/D/E + Mineralien	Behandlungserfolg nach einmaliger Behandlung 54,5% vs. 24,4% vs. 61,2%; die kürzeste Zeit zur Heilung und Ovulation benötigte Therapie 1, sie neigte aber zu Rezidiven
Seguin et al. (1976)	rektale Unter- suchung	ja, alle krank	nein	nein	Gruppe 1: 0 µg, 25 µg, 50 µg, 100 µg, 150 µg, 250 µg GnRH i.m.	Serum-LH veränderte sich nicht bei 0 µg GnRH-Gaben, jedoch bei allen anderen Dosierungen;

Referenz	Einschl.-Kriterien	Kontr.-Gruppe	Ran-domi-sierung	Verblindung	Therapie	Therapieerfolg
					Gruppe 2: 10.000 IE HCG i.m.	Progesteronwerte stiegen um $\geq 2,0$ ng/ml pro Tag außer bei Dosierung 0 μ g und 50 μ g GnRH
Seguin et al. (1974)	Bezieht sich auf 1976	-	-	-	-	-
Sprecher et al. (1990)	rektale Unter- suchung	ja, alle krank	nein	nein	Gruppe 1 (niedriger P4): GnRH Gruppe 2 (hoher P4): PGF _{2α} Gruppe 3 (Kontrolle): GnRH	Behandlungserfolg 71,6% (Gruppe 1 und 2) vs. 52,3% (Gruppe 3); zwischen Gruppe 1 und 2: 70,2% vs. 75%; Bestimmung des Milchprogesteron war effektiv, um die not- wendige Therapieform zu bestimmen
Stolla et al. (1980)	rektale Unter- suchung	ja, alle krank	nein, evtl. gleich- mäßige Verteil- ung	nein	Gruppe 1: 5.000 IE HCG (Ekluton) i.v. Gruppe 2: 3.000 IE HCG+ 125 mg Progesteron (Gonagestrol) i.v. Gruppe 3: 100 μ g GnRH (Cystorelin) i.m. Gruppe 4: 10 μ g GnRH (Receptal) i.m. Gruppe 5: 20 μ g GnRH i.m. + nach 14 d 500 μ g Vloprostenol bi.m. Gruppe 6: 500 μ g Clo- prostenol i.m. Gruppe 7: 5 ml NaCl- Lösung i.v. oder i.m.	Öestruseintritt 88% vs. 80% vs. 87% vs. 87% vs. 93% vs. 92% vs. 56%, außer Gruppe 7 kein signifikanter Unterschied; Trächtigkeitsrate nach einmaliger Besamung 51% vs. 49% vs. 28% vs. 36% vs. 41% vs. 27% vs. 43%, Gesamträchtig-keitsrate war bei Gruppe 1 am besten (77%), es folgt Gruppe 2 (73%) und Gruppe 5 (75%)
Tanabe et al. (1982)	rektale Unter- suchung und Klinik	ja, alle krank (Unter- scheidung uni- und bilaterale Zysten)	nein	nein	Gabe von 1,1 – 22,0 IU/kg HCG i.v.	Ovulationen wurden in 93,3% der Tiere ausgelöst, wobei unilaterale Zystentiere häufiger ovulierten als bilaterale; es gab keine Korrelation zwischen Ovulationszahl und Dosierung; Zeit zur Ovulation variierte ebenfalls nicht signifikant; ein signifikanter Unterschied

Referenz	Einschl.-Kriterien	Kontr.-Gruppe	Ran-domi-sierung	Verblindung	Therapie	Therapieerfolg
						bestand zwischen uni- und bilateralen Zystenkühen bezüglich fertilen, nicht fertilen, degenerierten und ungeheilten Ovarien
Thun et al. (1982)	rektale Untersuchung, Klinik und P4	ja, alle Follikel Theka Zysten	nein	nein	Gruppe 1: 500 mg Progesteron in Kristall-suspension i.m. Gruppe 2: 500 mg Progesteron in öliger Lösung i.m.	Anhand der P4-Werte ist zu erkennen, dass die ölige Suspension schneller aus dem Muskel resorbiert wird als die Kristallsuspension; Östrusanzeichen nach 7 - 10 vs. 9 - 14 Tagen; keine Ovulation fand statt, keins der Tiere wurde trächtig
Todoroki et al. (2001)	sonografische Untersuchung	ja, alle krank (Unterscheidung Follikel Theka- und Lutein-zysten	ja	nein	Gruppe 1 : CIDR für 14 d Gruppe 2 : CIDR ohne Progesteron für 14 d	Therapieerfolg war abhängig vom Zystentyp, Kühe mit oestrogen-aktiven Zysten zeigten einen schnellen Estradiolabfall und Anstieg von FSH mit einer neuen Follikelwelle nach 3 d; Lutein-zystenkühe zeigten unterschiedlich schnelle Follikelwellen-bildungen (3 - 8 d); CIDRs wirkte hier nicht
Veronesi et al. (2003)	rektale Untersuchung	ja, Lutein-zysten und Follikel-zysten	nein	nein	20 µg Buserelin (GnRH-Analog) i.v. am Tag 40 pp.	Kein signifikanter Unterschied zwischen Heilungsraten; Luteal-zysten wurden schneller geheilt; kein signifikanter Unterschied zwischen Konzeptionsraten; kein signifikanter Unterschied zwischen P4-Werten innerhalb der Gruppen
Wollgarten (1996)	rektale Untersuchung	nein	nein	nein	Sub- und intrakutane Depots von jeweils 4 ml Formidium D4 wurden beidseits 8 cm paravertebral zwischen 1. und 2. sowie 2. und 3. Lenden-wirbelfortsatz injiziert	Östrus bei 37,5% der Tiere bis zum 7ten Tag nach Behandlung bzw. 87,5% am Tag 20 nach Behandlung; Erstbesamungsrate im ersten Östrus 56,1% Gesamtgraviditätsrate 72,9%
Züchner et al. (1981)	rektale und vaginale Unter-	ja, alle krank (Unter-	nein	nein	0,5 mg, 0,75 mg oder 1,0 mg GnRH i.m.	0,5 mg GnRH erzielte unzureichende Ergebnisse, Dosierungen von

Referenz	Einschl.-Kriterien	Kontr.-Gruppe	Ran-domi-sierung	Verblindung	Therapie	Therapieerfolg
	suchung, P4-Bestimmung	scheidung Follikel Theka- und Lutein-zysten)			Gruppe 2: 4.000 - 6.000 IE HCG i.v. bzw. 1.500 IE HCG intrazystal	0,75 mg und 1,0 mg GnRH sowie Behandlungen mit HCG konnten bei 87,1% bis 90,5% der Tiere Heilung herbeiführen
Zulu et al. (2003)	rektale Untersuchung	ja, alle krank (Unterscheidung Follikel Theka- und Lutein-zysten)	nein	nein	Gruppe 1: PRID für 12 d	82% der PRID-behandelten Follikel Theka Zysten Kühe bildeten ein Corpus luteum innerhalb 14 d, Gesamtkonzeptionsrate 53,8%; 70% der Lutealzystenkühe zeigte Corpus luteum-Bildung und Gesamtkonzeptions-rate von 71,4%

Tabelle 15: Übersicht über die Studienqualität der Publikationen zum Thema
Therapie der Hypocalcämie post partum des Rindes anhand festgelegter, einzelner Qualitätskriterien (Studientyp, Anzahl der Tiere, Rasse, Alter der Tiere); n = 35

Referenz	Studien-Typ	Anzahl Tiere	Rasse	Alter Tiere
Alanko et al. (1975)	C	1183	keine Angabe	Ø 6,8-8,2 a
Andresen et al. (1999)	E	44	DSB, DRB, Red Holstein	Ø 6,2 a
Andresen P. (2003)	E	keine Angabe (Original nicht einsehbar)	-	-
Barlet et Davicco (1992)	D	17	Holstein Kühe	vierte oder fünfte Laktation
Bostedt et al. (1979)	E	314	keine Angabe	3-12 a
Braun et al. (2006)	D	30	Schweizer Fleckvieh, Braunvieh, Holstein Friesian	zwischen 2,5 - 12 a
Braun et al. (2004)	D	30	Schweizer Braunvieh, Simmentaler, Holstein	zwischen 4,3 - 11,4 a
Curtis et al. (1978)	D	100	Holstein	Ø 7,4 a
Daerr et al. (1971)	E	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe

Referenz	Studien-Typ	Anzahl Tiere	Rasse	Alter Tiere
Doze et al. (2008)	E	123	keine Angabe	keine Angabe
Fenwick (1990)	E	118	keine Angabe	keine Angabe
Gelfert et al. (2004)	D	110	keine Angabe	≥ 5 a
Gelfert et al. (2007)	E	770	Holstein Friesian, Simmentaler	Altersgruppen zwischen erster und fünfter Laktation
Goff et Horst (1993)	E	8	Jersey	4 - 9 a
Goff et Horst (1994)	E	7 bzw. 5	Jersey	5 - 9 a
Grötzner (1975)	E	59	keine Angabe	keine Angabe
Hernandez et al. (1999)	D	60	Holstein	keine Angabe
Hofman (1971)	E	457	verschieden	3 - 14 a
Hofmann und El-Amrousi (1971)	E	44	Fleckvieh, Schwarzbunte, Rotbunte, Rotvieh	keine Angabe
Kvart et Larsson (1987)	E	51	Swedisch Red, Swedish White	keine Angabe
Lesch et al. (2006)	D	185	Fleckvieh, Holstein Friesian	Ø 6 a
Löhlein et al. (2007)	D	173	Holstein Friesian, Fleckvieh, Rotbunte, Braunvieh	1te –12te Laktation (Median 4,0)
Malz et Meyer (1992)	E	59	Schwarzbunte, Rotbunte	Ø 7 a
Miettinen (1993)	E	161	Milchkühe	4 - 10 a
Mullen (1975)	E	186	keine Angabe	keine Angabe
Mullen (1977 I)	E	134	keine Angabe	keine Angabe

Referenz	Studien-Typ	Anzahl Tiere	Rasse	Alter Tiere
Nurmio und Alanko (1973)	C	137	keine Angabe	8,9 – 9,0 a
Olson et al. (1973)	E	11	Jersey, Ayrshires	keine Angabe
Pascoe (1966)	E	38	keine Angabe	keine Angabe
Saalfeld (1974)	E	353	Höhenfleckvieh	keine Angabe
Sachs et Hurwitz (1974)	D	6	Israeli Friesian	zwischen 5 - 9 a
Sachs et al. (1978)	D	6	keine Angabe	2 - 7 a
Sciorsci et al. (2001)	D	133	Verschieden	5 - 10 a
Siegewart et Niederer (2005)	E	121	keine Angabe	keine Angabe
Zepperitz et al. (1989)	D	43	keine Angabe	5,42 bzw. 6,23 bzw. 5,55 Laktationen

Tabelle 16: Übersicht über die Studienqualität der Publikationen zum Thema
Therapie der Hypocalcämie post partum des Rindes anhand festgelegter,
einzelner Qualitätskriterien (Diagnose, Kontrollgruppe, Randomisierung,
Verblindung, Therapieerfolg); n = 35

Referenz	Einschlusskriterien	Kontrollgruppe	Randomisierung	Verblindung	Therapie/ Dosis	Therapieerfolg
Alanko et al. (1975)	Klinische Diagnose	ja, alle krank	nein	doppelt verblindet	Gruppe 1: 6 g Ca Gruppe 2: 9 g Ca Gruppe 3: 12 g Ca	Heilungsrate nach einmaliger Behandlung mit 6 g Calcium in Finnland, andere skandinavische Staaten 9 g
Andresen et al. (1999)	Klinische Diagnose	nein	nein	nein	500 ml 250 mMol Calciumlösung i.v.	Behandlungserfolg bei 70% sehr gut, in 25% gut und in 4,5% der Fälle als nicht befriedigend beurteilt, keine auftretenden unerwünschten Nebenwirkungen
Andresen (2003)	klinische Diagnose	k.A.	k.A.	k.A	intravenös Calcium oder Calcium plus Euterinsufflation	35% nach 1,5 Behandlungen geheilt ; 14,8% nach 1,2 Behandlungen ; Inzidenz bei Luftinsufflation signifikant niedrigere Rezidivrate, SCC, Milchmenge sowie ECM
Barlet et Davicco (1992)	Klinische Diagnose	ja, alle krank	nein	nein	Initial: 500 ml Ca-Borogluconat-lösung i.v. dann: Gruppe 1: 700 ig 1 α -(OH)D3 halb i.m. und i.v. Gruppe 2: 500 ml 32,5%ige Ca-Borogluconat-lösung i.v.	Initiale Ca-Infusion erzeugte eine signifikante Erhöhung des Plasma-Calciumspiegels, aber nicht auf Plasma-phosphat; klinische Verbesserung 2 Stunden nach Infusion, aber nach wie vor kein Stehvermögen, Gruppe 2 zeigte signifikant höhere Plasma-Calciumwerte als Gruppe 1, Phosphat und 1 α -hydroxy-D3 waren signifikant niedriger, Heilung 3-5 Tage nach 2. Infusion bei Gruppe 2; Gruppe 1 zeigte signifikant höhere Werte an Ca, P und 1 α -hydroxy-D3, Tiere standen nach 12 Stunden
Bostedt et al. (1979)	Klinische Diagnose	ja, zusätzlich gesunde Kontrollgruppe	ja	nein	„eine üblicherweise therapeutisch eingesetzte Elektrolytlösung“	65% der Tiere waren mit einer Infusion heilbar, 35% der Tiere erhielten jedoch \geq 2 Infusionen

Referenz	Einschlusskriterien	Kontroll-Gruppe	Randomisierung	Verblindung	Therapie/ Dosis	Therapieerfolg
Braun et al. (2004)	Klinische Diagnose	ja, alle krank	ja	nein	Gruppe 1: 600 ml 40% Calciumborogluconatlösung + 6% Magnesiumhypophosphit i.v. innerhalb 15 Min Gruppe 2: 600 ml Calciumborogluconatlösung + 6% Magnesiumhypophosphit, davon 200 ml i.v. in 10 Minuten, 400 ml als Dauerinfusion über 6 h mit 10 Liter einer NaCl-Lösung (90 g) und 500 g Glukose	Heilungsrate lag bei 90%, nur 47% der Kühe benötigten nur 1 Infusion, 43% benötigten ≥ 2 Infusionen, keine Überlegenheit der Dauerinfusion gegenüber der schnellen Einmalinfusion nachgewiesen, beachte Nebenwirkungen bei Sturzinfusion
Braun et al. (2006)	Klinische Diagnose	ja, alle krank	ja	nein	Infusion 1.000 ml 40%ige Calcium-Borogluconatlösung + 6% Magnesium-Hypophosphit Gruppe 1: 200 ml in 10 Min., 800 ml über 6 h als Dauerinfusion Gruppe 2: 500 ml in 20 Min., 500 ml über 6 h als Dauerinfusion	Kein signifikanter Unterschied zwischen dem Behandlungserfolg (Aufstehen der Kuh) Angaben zur statistischen Auswertung!
Curtis et al. (1978)	Klinische Diagnose	ja, alle krank	ja	nein	Gruppe 1: 500 ml Lösung (8,42 g Ca, 4,8 g P, 1,88 g Mg, 82,5 g Dextrose) i. v. Gruppe 2: 500 ml Calciumborogluconat (8 g Ca) i.v. Gruppe 3: 500 ml Lösung Calciumborogluconat i. v. + 500 ml s. c. Gruppe 4: 500 ml Calciumborogluconat i. v. + 500 ml Lösung s. c.	Minimale Rezidivrate (4%) bei Gruppe 4; höchste Rezidivrate (40%) bei Gruppe 2; kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 2 und 4; ein signifikant höherer Rezidivanteil bei Tieren, die nur intravenös behandelt wurden, Serumcalcium und Phosphat waren signifikant höher bei Tieren, die i.v. und s.c. behandelt wurden
Daerr et al. (1971)	Klinische Diagnose	ja, krank und gesund	nein	nein	alle Tiere erhielten 10 mg (gesund) bzw. 15 mg (krank) Ca/kgKGW i.v.	Unmittelbar nach der Infusion waren die Blutcalciumwerte nahezu gleich hoch, die Werte

Referenz	Einschlußkriterien	Kontroll-Gruppe	Rando-misierung	Ver-blindung	Therapie/ Dosis	Therapieerfolg
						fielen jedoch bei den kranken Tieren schneller wieder ab.
Doze et al. (2008)	labordiagnostisch	ja, krank und gesund	nein	nein	450 ml bzw. 750 ml Calciumlösung i.v. (1,65 g Ca / 100 ml)	450 ml Calciumlösung waren ausreichend, um die Tiere zu heilen; eine Volumenerhöhung auf 750 ml wird nicht empfohlen
Fenwick (1990)	Klinische Diagnose	ja, alle krank	nein	nein	keine Angabe	Elektrolytwerte im Blut wurden verglichen; Querschnitts-Studie, keine Therapiestudie
Gelfert et al. (2004)	Klinische Diagnose	ja, alle krank	ja	nein	Gruppe 1: 500 ml 24% Calciumborogluconatösung + 30 mg Dexamethason i.v. Gruppe 2: Zusätzlich oral 45 g Phosphor + 55 g Calcium	Kein signifikanter Unterschied zwischen Therapieerfolg nach Erstbehandlung und Gesamtheilungsrate; orale Gabe von Phosphor und Calcium erbrachte keine statistisch nachweisbare Verbesserung der Heilung; nicht geheilte Tiere wiesen signifikant höhere CK und ASAT-Werte auf
Gelfert et al. (2007)	klinische Diagnose	nein	nein	nein	500 ml Calciumborogluconatinfusion (11,40 g Ca bzw. 10,80 g Ca bzw. 10,75 g Ca) zusätzlich 15 ml Dexamethason	Gesamtheilungsrate lag bei 89,4% und 94,8%; Calcium- und Phosphorkonzentrationen hatten keinen Einfluß auf die Heilungsrate; CK und ASAT nicht geheimer Tiere waren signifikant erhöht, sind aber zu unspezifisch, um den Heilungserfolg anzuzeigen
Goff et Horst (1993)	Keine Angabe	ja, keine Angabe bzgl. Krankheit, im Ergebnisteil werden auch kranke Tiere erwähnt	nein	nein	Versuch 1: Jede Kuh erhielt nacheinander eine der 4 Medikamente: 50 g Calciumcarbonat oral in 1 L Aqua, 50 g Calciumpropionat oral in 1 L Aqua, 50 g Calciumchlorid oral in 1 L Aqua bzw. 53 g Ca als Calciumchloridgel 300 ml Versuch 2: Orale Gabe von 50 g Calciumchlorid in 250 ml gelöst	Calciumchloridinfusionen erhöhten den Calciumplasmaspiegel mehr als Calciumpropionatinfusionen, der Anstieg hielt aber länger; das Calciumchloridgel zeigte eine hohe Variabilität in der Wirkung; Calciumcarbonate konnten den Calciumplasma-Spiegel nicht innerhalb der untersuchten 6 Stunden erhöhen; die Konzentration der Calciumchloridlösung beeinflusste die orale 50 g Calciumgabe; die orale Gabe von Calcium nach Gabe von Vasopressin bewirkte

Referenz	Einschlußkriterien	Kontroll-Gruppe	Rando-misierung	Ver-blindung	Therapie/ Dosis	Therapieerfolg
					<p>Versuch 3: 50 g CaCl₂ in 250 ml Volumen mittels NSS, nach Gabe von 36 IU Lysin Vasopressin bzw. nach Gabe von 3 ml Saline oral gegeben</p> <p>Versuch 4: Orale Gabe von 50 g Calciumchlorid + 75 g Lactose gelöst in 250 ml Aqua</p> <p>Versuch 5: Gabe von 100 g Ca oral nach 3 Monaten</p> <p>Versuch 6: Untersuchung der Plasmaveränderung nach verschiedenen Calciumgaben i.v.</p>	einen signifikanten Plasmacalciumanstieg; die Gabe von Calcium mittels Nasenschlundsonde war am ineffektivsten. Der Laktosezusatz hatte ebenfalls keinen Einfluß auf den Calciumplasmaspiegel; in Versuch 6 wurde gezeigt, dass die Erhöhung von Ca vom 50 auf 100 g eine signifikante Erhöhung des Plasmaspiegels zur Folge hatte
Goff et Horst (1994)	Keine Angabe	ja, alle gesund	nein	nein	<p>Versuch 1: Orale Gabe von 75 g Calcium als CaCl₂ oder Calciumpropionat in Form einer Paste aus Propylenglykol bzw. Sojabohnenöl</p> <p>Versuch 2: 75 g Calcium als CaCl₂ bzw. Calciumpropionat in Propylenglykol</p> <p>Versuch 3: Rektale Gaben von Calcium unterschiedlicher Konzentration in Wasser gelöst oder als Paste wurden appliziert</p> <p>Versuch 4: Rektale Gabe von Calcium in Ratten</p>	<p>Versuch 1: CaCl₂ in Propylenglykol erhöhte den Plasmaspiegel schneller aber kürzer anhaltend als Calciumpropionat in Propylenglykol; eine Erhöhung des Plasmaspiegels wurde mit CaCl₂ und Calciumpropionat in Sojabohnenöl nicht erreicht</p> <p>Versuch 2: Der Blut-pH-Wert wurde Calciumchlorid wurde 3 Stunden und 24 Stunden nach der Behandlung erniedrigt, auch der Urin-pH-Wert war statistisch signifikant verschieden</p> <p>Versuch 3 / 4: Die tolerierbare Konzentration von Calciumsalzen, bei der es nicht zu Irritationen der Mucosa und Blutungen kommt, ist nicht ausreichend, um den Calciumplasma-spiegel zu erhöhen</p>

Referenz	Einschlußkriterien	Kontroll-Gruppe	Rando-misierung	Ver-blindung	Therapie/ Dosis	Therapieerfolg
Grötzner (1975)	klinische Diagnose	ja, krank und gesund	nein	nein	<p>Gruppe 1: 250 ml Leberschutzinfusion i.v. + 150 ml Calciumborogluconat-Lösung, 38% s.c. + 50 ml Catosal s.c. + 5 ml Fortecortin i.v.</p> <p>Gruppe 2: 250 ml Leberschutzinfusion i.v. + 150 ml Calciumborogluconat-Lösung, 38% s.c. + 50 ml Catosal i.v.</p> <p>Gruppe 3: 200 ml Calciumborogluconat-Lösung, 38% s.c. + 50 ml Catosal s.c. + 5 ml Fortecortin i.v.</p> <p>Gruppe 4: zeigte Mastitiden: 250 ml Leberschutzinfusion i.v. + 150 ml Calciumborogluconat-Lösung, 38%, s.c. + 50 ml Catosal s.c. + parenterale/lokale Euterbehandlung</p> <p>Gruppe 5: zeigte Mastitiden: 200 ml Calciumborogluconat-Lösung, 38% s.c. + 50 ml Catosal s.c. + parenterale/lokale Euterbehandlung</p>	In Gruppe 1 standen 62,5% der Tiere innerhalb 24 Stunden; die Wirkung wird auf das langsame Anfluten von Calcium und Phosphor aus dem subkutanen Bindegewebe sowie der Leberschutz-Infusion (Hepamugol) zurückgeführt
Hernandez et al. (1999)	keine Hypocalcämie sondern Nachgeburtshaltung	ja, krank und gesund	ja	nein	<p>Gruppe 1: Keine Intervention (Kontrollgruppe, gesund)</p> <p>Gruppe 2: Gabe von Calciumchloridgel</p> <p>Gruppe 3: Keine Intervention</p>	Die Therapie zwischen 24 und 48 Stunden post partum hatte keinen signifikanten Effekt auf die Serumparameter, post partalen Erkrankungen, Fertilität oder Milchproduktion der Kühe
Hofman (1971)	klinische Diagnose	ja, kranke und gesunde Tiere	nein	nein	Gruppe 1: 500 ml Calciummagnesiumlösung + 20 ml Tonophosphan	Gruppe A zeigte nach 24 Stunden einen deutlichen Phosphoranstieg, alle Tiere standen auf; Tiere der Gruppe B zeigten

Referenz	Einschlußkriterien	Kontroll-Gruppe	Rando-misierung	Ver-blindung	Therapie/ Dosis	Therapieerfolg
					Gruppe 2: 500 ml Calcium-magnesiumlösung Gruppe 3: (typische HC): 500 ml Calcium-magnesiumlösung Gruppe 4: 20 ml Tonophosphan + nach 2 Std 500 ml Calciummagnesiumlösung	nach 24 Stunden nur einen vorübergehenden Phosphatanstieg und standen nicht auf; Gruppe 3 zeigte erst nach 48 Stunden einen Anstieg des anorganischen Phosphates, standen jedoch sofort nach der Infusion auf; Tiere der Gruppe 4 standen teilweise bereits nach der Gabe von Tonophosphan auf (2 von 9); unter der kombinierten Therapie wurde die Phosphatausscheidung in der Milch reduziert
Hofmann et al-Amrousi (1971)	klinische Diagnose	ja, krank und gesund	nein	nein	Gruppe 1: 10 ml Tonophosphan i.v. Gruppe 2: 35 ml Tonophosphan i.v. Gruppe 3: 50 ml Tonophosphan i.v. Gruppe 4: 100 ml Tonophosphan i.v. Gruppe 5 (atypischer Gebärparese): 500 ml CMC + 20 ml Tonophosphan i.v. Gruppe 6 (atypischer Gebärparese): 500 ml CMC i.v. Gruppe 7 (typische Gebärparese): 500 ml CMC i.v.	Tonophosphan-Infusionen bei gesunden Kühen führen zu geringgradigem, vorübergehendem Serumphosphoranstieg, bei atypischer Gebärparese erhöht eine Calcium- und Tonophosphan-Gabe den Serumcalcium- und Serumphosphorspiegel; ausschließliche Calciumgabe ist nicht ausreichend, da Phosphorspiegel wieder abfällt; bei typischer Gebärparese genügt die Gabe von Calciumlösungen
Kvart et Larsson (1987)	klinische Diagnose	ja, alle krank	nein	nein	Gruppe 1 ARD: 8 g bzw. später 6 g Calcium i.v. Gruppe 2 ARD: 4 g Calcium i.v. Gruppe 3 ARD: 2 g Calcium i.v.	Die Behandlungsweise reduzierte das Auftreten von schweren Hypercalcämien im Anschluß an die Behandlung, die nach der Standardbehandlung mit 8 - 9 g

Referenz	Einschlusskriterien	Kontroll-Gruppe	Randomisierung	Verblindung	Therapie/ Dosis	Therapieerfolg
					Gruppe 4: 8 g Calcium i.v. unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung; Gruppe 1-3 erhielt 1 h nach Infusion 292 g Calcium als Calciumchloridgel oral	Calcium auftraten
Lesch et al. (2006)	klinische Diagnose und klinisch-chemische Laboruntersuchung	ja, alle krank	ja	nein	Gruppe 1: 500 ml Calriphos + 500 ml Glucoselösung i.v. Gruppe 2: 500 ml Calci Tad N25 + 500 ml Glucoselösung i.v.	Behandlungsgruppen 1 und 2 wiesen keinen signifikanten Unterschied zwischen durchschnittlich notwendigen Behandlungen, Gesamtheilungsrate und Euthanasien auf; die Ausgangskonzentrationen von Calcium und Phosphor vor Behandlungsbeginn hatten signifikanten Einfluß auf die Anzahl notwendiger Behandlungen sowie den Behandlungserfolg, CK und AST hatten einen signifikanten Einfluß auf die Gesamtheilungsrate, Bilirubin hatte nur Einfluß auf Erstbehandlungserfolg
Löhlein et al. (2007)	klinische Diagnose	ja, alle krank	ja	nein	Gruppe 1: 440 ml/500 kg KGW Calcitrat N 25 i.v. Gruppe 2: 250 ml/500 kg KGW C-B-Gluconat 38% plus 6% i.v. Gruppe 3: 400 ml/500 kg KGW Calcitrat N25 i.v. + 200 ml/500 kg KGW Calcitrat S50 s.c.	Die kombinierte Gabe von Calcitrat N25 und Calcitrat S50 zeigte eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber C-B-Gluconat 38% plus 6%; Calcitrat N25 erwies sich als genauso wirksam wie C-B-Gluconat 38% plus 6% für die kombinierte Analyse; bei kritischen Patienten zeigte sich Calcitrat N25 überlegen gegenüber C-B-Gluconat 28% plus 6%
Malz et Meyer (1992)	klinische Diagnose	ja, alle krank	nein	nein	Gruppe 1: 10 g Ca/500 kg KGW Calci TAD N25 Gruppe 2: 10 g Ca/500 kg KGW Calci TAD S50	Die Präparate zeigten in den vorgesehenen Dosierungen eine sichere und prompte Wirkung; Erstbehandlungserfolg lag bei 76 Prozent; gute Gewebeverträglichkeit bei beiden Infusionslösungen
Miettinen (1993)	klinische Diagnose	nein	nein	nein	6 verschiedene Versuche mit unterschiedlichen	Es wird auf die durch Therapie ausgelöste Hypercalcämie

Referenz	Einschlußkriterien	Kontroll-Gruppe	Rando-misierung	Ver-blindung	Therapie/ Dosis	Therapieerfolg
					Calciumlösungen	hingewiesen; eine einfache Gabe von 9 g Calcium + Magnesium + Phosphor führt meist nicht zu einer Heilung; nach 8 Stunden sollte eine weitere Infusion gegeben werden
Mullen (1975)	klinische Diagnose	ja, alle krank	nein	nein	Gruppe 1: 100 ml Infusion mit 16,7 g Calciumgluconat + 11,6 g Calciumlactat + 16,5 g Calciumformat + 8,2 g Magnesiumaspartat i.v. Gruppe 2: 400 ml Infusion mit 12,36 g Calcium als Calciumborogluconat i.v.	Erstbehandlungserfolg 74,7%; kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapien
Mullen (1977 I)	klinische Diagnose	ja, alle krank	ja	ja	Gruppe 1: 8 g Calcium + 1,03 g Magnesium Gruppe 2: 8 g Calcium Gruppe 3: 6,2 g Calcium	Therapien 1 und 2 wirkten signifikant besser als Therapie 3; es gab keinen Beweis, dass Magnesium die Heilung verbesserte
Nurmio et Alanko (1973)	klinische Diagnose und klinisch-chemische Laborwerte	ja, alle krank	nein	ja	Gruppe 1: 100 ml Astra 2045 i.v. + 4 g Calcium Gruppe 2: 100 ml Astra 2045 i.v. + 8 g Calcium	Therapie mit 8 g Calcium war signifikant wirkungsvoller als mit 4 g Calcium (Gesamtheilung zu 82,9%); Behandlung mit 8 g Calcium + Astra 2045 etwa genauso erfolgreich wie gängigen Therapien
Olson et al. (1973)	klinische Diagnose	ja, alle krank	nein	nein	Studie 1: Intravenöse Injektion von 5 - 2,0 mg 25-OH-D3 in Propylenglykol Studie 2: Gabe von 1 mg 25-OH-D3 zusätzlich zu Calciumtherapie; Kontrolle= Calciumgaben	Studie 1: 1 mg und 2 mg 25-OH-D3 hatten den gleichen therapeutischen Effekt Studie 2: Die Gaben von 25-OH-D3 verbesserten nicht den Behandlungserfolg
Pascoe (1966)	klinische Diagnose	ja, alle krank	nein	nein	Gruppe 1: Astra 1536 Gruppe 2: 280 ml 40% Calciumborogluconat	Eine statistische Auswertung war aufgrund der kleinen Fallzahl nicht möglich; die Injektionszeit von Astra 1536 schien kürzer, Heilungsrate war

Referenz	Einschlusskriterien	Kontroll-Gruppe	Randomisierung	Verblindung	Therapie/ Dosis	Therapieerfolg
					Gruppe 3: 350 ml 25% Calciumborogluconat + Magnesium + Phosphor	gleich und konnte nicht verglichen werden; es kam zu keinen Rezidiven
Saalfeld (1974)	klinische Diagnose	ja, alle krank	nein	nein	Gruppe 1: 400 - 500 ml Ca+Mg-Lösung i.v. Gruppe 2: 100 - 200 ml Ca+Mag-Lösung i.v. Gruppe 3: 80 - 96 g Calciumgluconat i.v. Gruppe 4: 30 g Calciumgluconat + 5 g Calciumhypophosphat i.v. Gruppe 5: 500 ml phosphorhaltige Elektrolytlösung i.v. Gruppe 6: 500 ml Elektrolytlösung + 8 g Calciumchlorid + 15g Natriumhypophosphat i.v.	Calciumchlorid bewirkt eine höhere GOT im Blut als Calciumgluconatlösungen 119% vs. 50%; eine nicht-calciumhaltige aber phosphorhaltige Lösung hat nur eine geringe Wirkung auf die GOT; Calciumgluconat scheint besser verträglich zu sein als Calciumchlorid
Sachs et Hurwitz (1974)	klinische Diagnose	ja, alle krank, aber Studie 1 mit gesunden Tieren	ja	nein	Gruppe 1: 525 ml 25% Calciumborogluconatlösung Gruppe 2: 600 ml Calciumglycerophosphatlösung	Beide Therapien konnten die Plasmacalciumwerte in gesunden und kranken Tieren anheben; Effekt auf das klinische Bild und Nebenwirkungen ähnlich
Sachs et al. (1978)	Keine Angabe	Studie 1: nur gesund Studie 2: ja, alle krank	ja	nein	Studie 1: Wirkung von Calciumhypophosphitgaben wurde getestet Studie 2: Gruppe 1: 9,6 g Calcium in 525 ml 25% Calciumborogluconatlösung i.v. Gruppe 2: 600 ml Calciumglycerophosphat (7,4-10,0 g Ca; 3,6-5,4 g P) i.v.	Studie 1: Alleinige Gabe von Phosphat lässt Calciumspiegel sinken Studie 2: Die Gabe von aktivem Phosphat in den Blutkreislauf von paretischen Kühen scheint sinnlos, es wurden keine positiven Effekte auf den Zustand der Tiere gefunden

Referenz	Einschlußkriterien	Kontroll-Gruppe	Rando-misierung	Ver-blindung	Therapie/ Dosis	Therapieerfolg
		Studie 3: alle gesund			Studie 3: Gruppe 1: 9,6 g Ca i.v. + 5,3 g Ca s.c. Gruppe 2: 9,6 g Ca i.v. Gruppe 3: 9,6 g Ca s.c.	Studie 3: die subkutane Depotgabe von Calcium wird abgelehnt, da Nebenwirkungen gefürchtet werden
		Studie 4: Prophy-laxe			Studie 4: Prophylaxe	
Sciorsci et al. (2001)	klinische Diagnose	ja, alle krank	ja	nein	Studie1: Gruppe 1: 2 ml 20% Calciumlösung/kh KGW bzw. Calciumboro- gluconatlösung i.v. Gruppe 2: 0,01 mg Naloxon- hydrochlorid/ kg KGW in 2 ml physiologische Kochsalzlösung i.v. Studie 2: Gruppe 1: 2 ml 20% Calcium-lösung/kg KGW bzw. Calciumboro- gluconatlösung i.v. Gruppe 2: 0,01 mg Naloxon/kg KGW+ 0,2ml 20%ige Calciumlösung/kg KGW bzw. Calciumboro- gluconatlösung i.v.	Studie 1: Der Effekt einer Naloxon- gabe war nicht signifikant höher als bei alleinigen Calciumgaben; Studie 2: Signifikant mehr Kühe wurden in weniger als 30 Minuten geheilt als bei traditioneller Calcium- therapie (90% vs. 55%); Die Anzahl der nötigen Wiederholungsbehand- lungen war signifikant reduziert und es wurde keine ungeheilte Kuh beobachtet; es wird eine Interaktion der endogenen opioid Peptiden mit der intrazellulären Aufnahme von Calcium vermutet; eine niedrige Gabe Naloxon wird als Therapie von Milchfieber vorgeschlagen
Siegewart et Niederer (2005)	klinische Diagnose	ja, alle krank	nein	nein	Gruppe 1: Sturzinfusion Calcamyl 40MP i.v.	59% der Tiere standen nach einmaliger Therapie innerhalb 1 Stunde auf; 34% benötigten 48 Stunden; bei Kühen mit verzögerter Heilung konnte ein signifikanter Unterschied im Anstieg der anorganischen Phosphatkonzentration nachgewiesen werden;

Referenz	Einschlußkriterien	Kontroll-Gruppe	Rando-misierung	Ver-blindung	Therapie/ Dosis	Therapieerfolg
					Gruppe 2: Sturzinfusion Cacamyl 40MG i. v. + Escophos i. v.	die Gabe von Escophos als Initialtherapie konnte den Therapieerfolg nicht positiv beeinflussen; prophylaktische Gabe von Vit D3 i.m. nach Gabe von Kalzoral per os hatte einen positiven Einfluß auf die Elektrolytaus- gangswerte noch den Therapieerfolg
Zepperitz et al. (1989)	Versuch 1: keine Angabe	Versuch 1: ja, alle gesund	Versuch 1: nein	Versuch 1: nein	Versuch 1: Gruppe 1: 340 ml (7,3 g/Tier Calcium) Calcium- gluconatlösung i.v. Gruppe 2: 500 ml (7,3 g Ca)/Tier Parevert i.v. Gruppe 3: Calciumgluconat- lösung je 170 ml (3,65g Ca) i.v. und s.c.	Schlussfolgerungen aus den Versuchen: Calciumgluconatinfusion bringt im Vergleich zur Gabe von CaCl ₂ unter Berücksichtigung des Spiegels an ionisiertem Calcium keine Vorteile bezüglich der Dauer des therapeutischen Effektes; Ca-Gluconatlösung führt aufgrund niedrigerer Maximalwerte des ionisiertem Calciums zu weniger Nebenwirkungen; Die Gabe der Calcium- dosis i.v. und s.c. verändert das Neben- wirkungsrisiko aber nicht die Wirksamkeit; es ist keine Senkung der Rezidivhäufigkeit zu erwarten
	Versuch 2: klinische Diagnose	Versuch 2: ja, alle krank	Versuch 2: ja	Versuch 2: nein	Versuch 2: Gruppe 1: Parevert i.v. 500 ml (7,32 g Ca) + 250 ml (5,36 g Ca) Calciumgluconat- lösung s.c. Gruppe 2: Calciumgluconat- lösung i.v. 500 ml (10,73 g Ca) Gruppe 3: Calciumgluconat- lösung i.v. 250 ml (5,36 g Ca) + 250 ml (5,36 g Ca) Calciumgluconat- lösung s.c. in Reflexzonen	
	Versuch 3: keine Angabe	Versuch 3: nein, alle krank	Versuch 3: nein	Versuch 3: nein	Versuch 3: Bestimmung des Elektrolythaus- halts vor einer Therapie	

Tabelle 17: Übersicht über die Studienqualität der Publikationen zum Thema
Therapie der Nachgeburtsverhaltung des Rindes anhand festgelegter,
einzelner Qualitätskriterien (Studientyp, Anzahl der Tiere, Rasse, Alter
der Tiere); n = 36

Referenz	Studientyp	Anzahl Tiere	Rasse	Alter Tiere
Ahlers et al. (1993)	E	viele unterschiedliche Dosierungsversuche	keine Angabe	keine Angabe
Ahlers et al. (2000 I)	E	153	Holstein-SB	ø3,8 - 3,9 Tier ohne NGV Ø4,5 - 4,8 Tiere mit NGV
Ahlers et al. (2000 II)	E	Teil 2 der Studie von Ahlers et al. (2000 I)	-	-
Archbald et al. (1990)	E	680	keine Angabe	keine Angabe
Bolinder et al. (1988)	D	16	Holsteinische Milchkühe	keine Angabe
Brooks (2001)	D	52	keine Angabe	keine Angabe
Burton et al. (1987)	E	12	Holstein	keine Angabe
Cairolì et al. (1993)	D	150	Italian Friesian	keine Angabe
Callahan et al. (1988)	D	100	Holstein	keine Angabe
Drillich et al. (2003)	D	70	Holstein Friesian	Gruppe 1: 45,7% primipar Gruppe 2: 31,4% primipar
Drillich et al. (2004)	D	bezieht sich auf Drillich et al. (2003)	-	
Drillich et al. (2005)	D	227	Milchkühe	keine Angabe
Drillich et al. (2006 I)	D	226	Milchkühe	25% (Gr. 1), 26,4% (Gr. 2) bzw. 32,7% (Gr. 3) primipar
Drillich et al. (2006 II)	D	563	Milchkühe	primipar und multipar
Drillich et al. (2007)	D	231	Holstein	primipar und multipar
Dutta et al. (1988)	D	24	keine Angabe	keine Angabe
Eiler et al. (1993)	E	18	„variabel“	„variabel“

Referenz	Studientyp	Anzahl Tiere	Rasse	Alter Tiere
Eulenberger et al. (1987)	E	115	keine Angabe	keine Angabe
Fecteau et al. (1996)	D, in vitro	288 Placentome	keine Angabe	keine Angabe
Franz et al. (1979)	D	480	keine Angabe	Jungkühe
Geiser et al. (1995)	D	124	keine Angabe	keine Angabe
Goshen et al. (2006)	D	1416	Israeli Holstein	keine Angabe
Herschler et al. (1984)	E	140	Milchkühe	keine Angabe
Heinonen et al. (1989)	E	248	Ayrshire + Friesan	keine Angabe
Hickey et al. (1984)	C	64 (55)	Milchkühe	keine Angabe
Ingarden et al. (1995)	E	153	Milchkühe	3 – 14 a
Königsson et al. (2001)	E	24 (22)	Swedish Red und White Breed	primipar
Königsson et al. (2002)	D	24 (22)	Swedisch Red und White Breed	primipar
Leslie et al. (1984)	C	378	Holstein Friesian	5,10 ($\pm 2,8$) bzw. 5,18 ($\pm 2,7$)
Melendez et al. (2004)	D	200	Holstein Friesian	keine Angabe
Mutiga et al. (1977)	D	35	30 Holstein Friesian, 5 Brown Swiss	keine Angabe
Risco et al. (1994)	D	445	Holstein Friesian	keine Angabe
Risco et al. (2003)	D	97	Holstein Friesian	keine Angabe
Scott et al. (2005)	C	2442 (207 im RCT)	Holstein Friesian	keine Angabe
Stevens et al. (1995)	D	207	Holstein Friesian	keine Angabe
Waelchli et al. (1999)	D	98	Swiss Brown-, Holstein-, Simmental/Red Holstein-Kreuzungen	unterschiedlich

Tabelle 18: Übersicht über die Studienqualität der Publikationen zum Thema Therapie der Nachgeburtsverhaltung des Rindes anhand festgelegter, einzelner Qualitätskriterien (Einschlußkriterien, Kontrollgruppe, Randomisierung, Verblindung, Therapie/Dosis, Therapieerfolg); einbezogen wurden nur Studientyp C = verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie, D = randomisierte, kontrollierte Studie, E = „andere kontrollierte Studie“; n = 36

Referenz	Einschlußkriterien	Kontroll-Gruppe	Rando-misierung	Ver-blindung	Therapie/Dosis	Therapieerfolg
Ahlers et al. (1993)	keine Angabe	ja, kranke und gesunde Tiere	nein	nein	Tetracyclin vs Tetracyclin + Chloramphenicol; Ampicillin vs Ampicillin + Cloxacilin; Gentamicin vs Gentamicin + Dicloxacillin, Chloramphenicol + Tetracyclin in unterschiedlichen Dosierungen; Chloramphenicol + Tetracyclin + Neomycin vs Chloramphenicol + Tetracyclin (unterschiedlich dosiert); Gentamycin + Dicloxacillin in unterschiedlichen Dosierungen	Kombinationspräparate bei NGV indiziert, Dosierung je nach Wirkstoff
Ahlers et al. (2000 I)	klinische Untersuchung 12-24 Std nach Abkalbung	ja, kranke und gesunde Tiere	nein	nein	Gruppe 1, ohne NGV: 577,5 mg Ampicillin-Trihydrat + 545 mg Cloxacillin-Natrium	unverdächtiger Genitalbefund am Ende des Frühpuerperiums 80%, bakteriologisch unauffällig 60% (Gruppe 1) vs. 72,4% bzw. 44,8% (Gruppe 2); nach Ab-

Referenz	Einschlusskriterien	Kontroll-Gruppe	Randomisierung	Verblindung	Therapie/Dosis	Therapieerfolg
					Gruppe 2, ohne NGV: 2 g Tetracyclin	schluß Gesamtpuerperium Gruppe 1 zu 93,7 % Genitalbefund unauffällig, bakteriologisch 93,7% , Gruppe 2 79,5% bzw. 87,2 % unauffällig; Trächtigkeit Gruppe 1 = 100%, Gruppe 2 = 84,4%
				Gruppe 3, mit NGV: 2x im Abstand von 2 d 1155 mg Ampicillin-Trihydrat + 1090 mg Cloxacillin-Natrium	Heilung Gruppe 3 nach 11,6 bzw. Gruppe 4 nach 11,7 Tagen, Genitalbefund unauffällig 72,4% (89,6%) bzw. 54,1% (70.8%); Trächtigkeit Gruppe 3 = 81%, Gruppe 4 = 80%	
				Gruppe 4, mit NGV: 2x im Abstand von 2 d, 4 g Tetracyclin		
					keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Therapien	
Ahlers et al. (2000 II)	-	-	-	-	-	Fortsetzung der Studie Ahlers D. et al. (2000 I)
Archbald et al. (1990)	klinische Diagnose	ja, kranke und gesunde Tiere	nein	nein	Gruppe 1: PGF _{2α} 25 mg i.m. Tag 0 Gruppe 2: keine Intervention	Trächtigkeit nach 90, 120 und 180 Tagen; kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 1 und 2
Bolinder et al. (1988)	klinische Diagnose	ja, nur kranke Tiere	ja	nein	Gruppe 1: Entfernung der Nachgeburt Gruppe 2: keine Intervention	Klinisch gesund, Zyklusaktivität; keine manuelle Entfernung empfohlen
Brooks et al. (2001)	klinische Diagnose	ja, nur kranke Tiere	ja, alternierend	nein	Gruppe 1: 6 Antibiotische Pessare Gruppe 2: 2 Iodhaltige Pessare	kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapien
Burton et al. (1987)	keine Angabe	ja, kranke und gesunde Tiere	nein	nein	Gruppe 1: 1 mg Fenprostalene s.c. 12, 36, 60 und 84 h post partum Gruppe 2: 2 ml NaCl s.c.	Uteruskontraktionen zur Messung des Effektes von Fenprostalene: kein signifikanter Unterschied nachweisbar

Referenz	Einschlusskriterien	Kontroll-Gruppe	Randomisierung	Verblindung	Therapie/Dosis	Therapieerfolg
Cairol et al. (1993)	klinische Diagnose	ja, nur kranke Tiere	ja	nein	Gruppe 1: Oxytetracycline hydrochloride intra uteri (2 g/Tag) Gruppe 2: 1,6 g Tetra- cycline hydro- chloride + 0,4g Benzylamine Gruppe 3: keine Behandlung	signifikanter Unterschied zwischen Therapie- und Kontrollgruppe (14% Endometritis: 76%), nicht signifikant zw. den Therapiegruppen
Callahan et al. (1988)	klinische Diagnose	ja, nur kranke Tiere	ja, alter- nierend	nein	Gruppe 1: 1 mg Feno- prosalene s.c. Gruppe 2: Oxytetracycline intra uterine	signifikant häufiger Fieber und Metritis bei FEN- Gruppe, 1 Tag schnellere Expulsion der NG bei FEN-Gruppe, keine signifikanten Unter- schiede bezüglich der Fertilität
Drillich et al. (2003)	klinische Diagnose	ja, nur kranke Tiere	ja, alter- nierend	nein	Gruppe 1: bei >39,5° 600 mg Ceftiofur i.m. 3 d Gruppe 2: lokal 2.500 mg Ampicillin + 2.500 mg Cloxacillin + manueller Lösungsversuch der NG, bei Fieber > 39,5° 6.000 mg Ampicillin i.m.	Heilung bei Temperatur < 39,5° nach 10 d: 65,7% (Gruppe 1) bzw. 68,6% (Gruppe 2); Trächtigkeiten 200 d post partum = 71,4% bzw. 54,3% (P> 0,05)
Drillich et al. (2004)	-	-	-	-	-	Bezieht sich auf Studie von Drillich et al. (2003)
Drillich et al. (2005)	klinische Diagnose	ja, alle krank	ja	nein	4 – 6 g Tetrazyklin- Uterusstäbe bzw. 2 - 3 g Oytetracyklin- Uterusstäbe in 2-3 tägigem Abstand + manuelle Ablösung der Nachgeburt; Tiere mit Temperatur > 39,5° 10 Mio I.E. Benzylpenicillin oder 5 g Tylosin systemisch	Abgang der Nachgeburt lag bei 4,5 d vs. 7,0 d; Inzidenz akuter Metritiden 61,5% vs. 71,3%; signifikanter Einfluß des Studienbetriebes aber nicht der Behandlung nachweisbar; in Betrieben mit Stroheinstreu war Abgang der Nachgeburt schneller und Inzidenz von Metritiden geringer als bei Anbindehaltung mit Gummimatten; bei chronischen Endo- metritiden kein signi- fikanter Unterschied

Referenz	Einschlusskriterien	Kontrollgruppe	Randomisierung	Verblindung	Therapie/Dosis	Therapieerfolg
					Gruppe 1: + 4 mg Etiproston (PGF _{2α}) i.m. bei jeder AB-Gabe Gruppe 2: keine zusätzliche Intervention	zwischen Betriebsform feststellbar, ebenso bei Fruchtbarkeitskenn- zahlen: Gabe von Etiproston im Früh- puerperium bringt also keine signifikanten Vor- teile bzgl. Heilungsrate
Drillich et al. (2006 I)	klinische Diagnose	ja, kranke und gesunde Tiere	ja	nein	Gruppe 1: 1 mg/kg KG/d Ceftiofur s.c. 3 d lang, max 5 d am 1 d post partum, bei bleibendem Fieber nochmals 2d Gruppe 2: Ceftiofur-Gaben nur bei Fieber 3d, max 5 d Gruppe 3: Kontrollgruppe (gesund) ohne Intervention Alle Gruppen: 25 mg PGF _{2α} 18-24 d post partum + 32-38 d post partum	Prophylaktische Ceftiofur- Gaben waren nicht wirksamer als die Strategie, nur Tieren mit Fieber AB zu geben. Besamungsrate war höher, Konzeptionsrate aber besser bei prophylaktischer Behandlung (36,2% vs. 38,9% vs. 25,0%)
Drillich et al. (2006 II)	klinische Diagnose	ja, nur kranke Tiere	ja, alter- nierend	nein	Gruppe 1: 2x 500 mg Ampicillin + 2x 500 mg Cloxacillin intra uteri, 3 Tage, keine manuelle Lösung der NG Gruppe 2: 10 Minuten Versuch manueller Lösung der NG, 3 Tage lang, kein Medikament Gruppe 3: intra uterine Antibiose wie Gruppe 1 + manuelle Lösungs- versuche wie Gruppe 2 Gruppe 4: keine Intervention	weder Gruppe 1, noch 2 noch 3 waren der systemischen Antibiose überlegen; lediglich die Inzidenz von Fieber innerhalb 10 d post partum konnte durch lokale AB reduziert werden

Referenz	Einschlusskriterien	Kontroll-Gruppe	Randomisierung	Verblindung	Therapie/Dosis	Therapieerfolg
					alle Gruppen: 25 mg PGF _{2α} i.m. zwischen 18 und 24 d post partum und 32-38 d pp Bei Fieber: systemische AB	
Drillich et al. (2007)	klinische Diagnose	ja, alle krank	ja	nein	Gruppe 1: Bei Temperatur > 39,5° 1 mg/kg KG Ceftiofur über 3 d; Tiere ohne Fieber blieben ohne Intervention Gruppe 2: 6 g Tetra-cyclin i.u. über d + manuelle Entfernung der Nachgeburt; Tiere mit Fieber bekamen zusätzlich 10 mg/kg KG Amoxicillin i.v. über 3 d	mehr Kühe der Gruppe 1 entwickelten Fieber; 28 - 35 Tage der Milchgabe (DIM= days in milk) zeigten die Tiere beider Gruppen mucopurulenten oder purulenten Vaginalausfluß; kein signifikanter Unterschied zwischen Milchgabe, Reproduktionsparameter und getöteter Kühe; Fazit: Selektive systemische Behandlung fiebriger Kühe ist mindestens ebenso effektiv wie intrauterine Behandlung aller Tiere plus systemische AB-Gaben bei Fiebertieren
Dutta et al. (1988)	klinische Diagnose	ja, alle krank	ja	nein	Gruppe 1: 60 mg Nitrofurazone + 600 gm Urea (je 4 Boli intra uteri) Gruppe 2: Tag 1 je 2 Ampullen Mastalone- U in 50 ml sterilisiertem H ₂ O intra uteri, Tag 2-4 je 1 Ampulle gelöst in 50 ml H ₂ O Ampulle Mastalone-U = 200 mg Oxytetracyclinehydrochlorid, 100 mg Oleadomycinphosphat, 100 mg Neomycinsulfate, 5 mg Prednisolone, 100 mg Chlorpheniraminmaleat	Alle 3 Breitspektrumantibiotika werden als gleich effektiv eingestuft, eine uterine Infektion bei NGV zu verhindern Vollständige Expulsion der NG in h/postpartum: 38,25 ± 3,43 (Gruppe 1), 52,00 ± 6,24 (Gruppe 2), 43,25 ± 4,29 (Gruppe 3) Weitere Parameter: Involutionszeiten des Uterus, Zeit bis zum 1. Östrus pp., Zeit bis 1. fertiler Östrus, Service/Konzeption

Referenz	Einschlusskriterien	Kontroll-Gruppe	Randomisierung	Verblindung	Therapie/Dosis	Therapieerfolg
					Gruppe 3: 30 ml Terramycin + 20 ml H ₂ O, Tag 2-4: 20 ml Terramycin + 20 ml H ₂ O	
Eiler et al. (1993)	klinische Diagnose	ja, nur kranke Tiere (induzierte NGV oder spontan)	nein	nein	200.000 U Collagenase Puder in 30 ml Flaschen + 500 mg CaCl ₂ + NaHCO ₃	85% der normalen NGV und 71% der induzierten NGV-Kühe konnten innerhalb 36 h die Nachgeburt ausstoßen
Eulenberger et al. (1987)	keine Angabe	ja, keine Angaben ob gesund oder kranke Tiere	nein	nein	Gruppe 1: 3 Ursocyclin-Schaumstäbe Gruppe 2: 3 Ursocyclin-Schaumstäbe + 2,5 ml Depotocin i.m.	Rastzeit bei beiden Gruppen 68 d, Erstbesamungserfolg und Konzeptionsindex signifikant höher bei Gruppe 2, auch Trächtigkeitsindex und Zwischenkalbezeit war in Gruppe 2 günstiger
Fecteau et al. (1996)	Placentome werden extrahiert, in vitro Studie	ja	ja	nein	Gruppe 1: Kontrolle (NaCl) Gruppe 2: 1.200 U/ml Collagenase Gruppe 3-5: 1.200 U/ml Collagenase + 1,0 mg/ml Oxytetracyclin; + 0,1 mg/ml Oxytetracyclin; + 0,01 mg Oxytetracyclin Gruppe 6-8: 1,0 mg/ml; 0,1 mg/ml; 0,01 mg/ml Oxytetracyclin + NaCl-Lösung	Oxytetracycline verhindert generell nicht die Wirkung von Kollagenase in bovinen Placentomen in vitro
Franz et al. (1979)	keine, Anwendung metaphylaktisch, keine Therapie-	ja	ja	nein	Gruppe 1: 5 ml Neo-Ergotin s.c. (= 2,5 mg Ergometrinbimaleinat	Unterschiede des klinischen Puerperalverlaufes konnten zwischen beiden Gruppen nicht ermittelt werden; Ovaraktivität

Referenz	Einschlusskriterien	Kontroll-Gruppe	Randomisierung	Verblindung	Therapie/Dosis	Therapieerfolg
	Studie				Gruppe 2: Kontrolle	setzt bei Tieren mit Puerperalstörungen der Gruppe 1 signifikant früher ein, nicht bei Involutionsverzögerungen; Rastzeit und Zwischentragezeit liegen signifikant höher bei Jungkühen der Gruppe 1; der höhere Besamungsindex ist nicht signifikant zu sichern; Anwendung des Präparates sollte auf Metrorrhagien und Lochiometra beschränkt bleiben
Geiser et al. (1995)	klinische Diagnose	ja, nur kranke Tiere	ja	nein	Nach Ablöseversuch mit Gruppe 1: Vetisept (100 mg PVP-Jodverbindung) in uteri	28 d post partum rektal kein Unterschied zwischen Gruppe 1, bei den Versuchstieren aber mehr Behandlungen notwendig
					Gruppe 2: Tetran (1 g Chlortetracyclin) in uteri	Gruppe 1 zeigte früher einen Östrus, aber Gesamtträchtigkeitsrate lag bei 91,6% (Gruppe 1) vs. 60,7% (Gruppe 2)
Goshen et al. (2006)	klinische Diagnose	ja, Tiere mit NGV oder CM	ja	nein	Gruppe 1: 5 g Chlortetracyclin i. u. 2x pro Wo über 2 Wo lang	Therapie der NGV hatte keinen Effekt auf Fruchtbarkeit oder Milchleistung, Kühe mit therapiertem CM produzierten mehr Milch
					Gruppe 2: Keine Intervention	
Herschler et al. (1984)	klinische Diagnose	ja, alle krank	ja	nein	Gruppe 1: 2 ml Fenoprostalen s.c.	Zeit bis zur Expulsion bei Gruppe 1 kürzer (94 h vs. 91 h); insgesamt lag Expulsionsrate bei 94% vs. 72%; Metritis-Inzidenz 41% vs. 75%
					Gruppe 2: Spülung des Uterus mit Antibiotika + Gabe von Ab-Boli in uteri + manuelle Abnahme der Nachgeburt	
Heinonen et al. (1989)	klinische Diagnose	ja, kranke und gesunde Tiere plus unbehandelte gesunde Gruppe	nein	nein	Gruppe 1: 1-6 d pp. Manueller Versuch Nachgeburt abzulösen + 3 g Tetracyclin i.u.	Kein statistisch gesicherter Vorteil der Behandlung, NGV-Kühe wurden vermehrt gegen Metritis behandelt
					Gruppe 2: keine Intervention	

Referenz	Einschlusskriterien	Kontroll-Gruppe	Randomisierung	Verblindung	Therapie/Dosis	Therapieerfolg
					Gruppe 3: Kühe ohne NGV, keine Intervention	
Hickey et al. (1984)	klinische Diagnose: Schwere Geburt	ja, metaphlaktische Studie, da Tiere Schweregeburt hatten, aber noch keine NGV diagnostiziert war	ja	ja	Gruppe 1: 3 ml (60 USP units) Oxytocin i.m. Gruppe 2: 3 ml 0,9 % NaCl-Lösung i.m.	Kein signifikanter Unterschied zw Gruppe 1 und 2 bezogen auf Prozent NGV am Tag 1, 2 oder 3 post partum
Ingarden et al. (1995)	keine Angabe	ja, nur kranke Tiere	nein	nein	Gruppe 1: 50 mg Carazolol i.m. + manuelle Abnahme der Nachgeburt Gruppe 2: 50 mg Carazolol + keine manuelle Abnahme der Nachgeburt Gruppe 3: 10 ml 0,9 % NaCl-Lösung + manuelle Abnahme der Nachgeburt Alle Gruppen: 500 mg Oxytetracyclin i.u.	Anzahl Nachbehandlungen/ Tier und Dauer der Involutio uteri fast gleich, Fruchtbarkeitsindex war bei Gruppe 1 und 2 besser
Königsson et al. (2001)	induzierte Geburt mittels 25 mg PGF _{2α} = klinische Diagnose	ja, nur kranke Tiere	nein	nein	Gruppe 1: Oxytetracyclin 10 mg/kg KG i.m., 1x tägl Gruppe 2: Flunixin 2,2 mg/kg KG, oral, 2x tägl Gruppe 3: Oxytetracyclin 10 mg/kg KG i.m., 1x tägl + Flunixin 2,2 mg/kg KG oral, 2x tägl Gruppe 4: Keine Intervention Experiment A: Tag 11 - 14 post partum	Keine der Behandlungen verkürzte die Uterusinvolutionszeit; Flunixin-Gaben schienen nicht Infektionen zu verbessern; Oxytetracyclin schien weder die Uterusinvolution noch Uterusinfektion zu verbessern, verlangsamte aber den Ablösungsvorgang der Nachgeburt, Oxytetracyclingaben nach Abgang der Nachgeburt kann Infektionen verkürzen; Flunixin hatte keinen Einfluß auf den Behandlungserfolg

Referenz	Einschlusskriterien	Kontroll-Gruppe	Randomisierung	Verblindung	Therapie/Dosis	Therapieerfolg
					Experiment B: Tag 3 - 6 post partum	
Königsson et al. (2002)	induzierte Geburt mittels 25 mg PGF _{2α} , klinische Diagnose	ja, nur kranke Tiere	ja	nein	Gruppe 1: Oxytetracyclin 10 mg/kg KG i.m., 1x tägl Gruppe 2: Flunixin 2,2 mg/kg KG, oral, 2x tägl Gruppe 3: Oxytetracyclin 10 mg/kg KG i.m., 1x tägl +Flunixin 2,2 mg/kg KG oral, 2x tägl Gruppe 4: Keine Intervention Experiment A: Tag 11 - 14 post partum Experiment B: Tag 3 - 6 post partum	NGV Kühe warfen die Placenta nach 10,2 Tagen post partum ab (Median) Therapie mit Flunixin nach Abwerfen der Placenta drückte die Prostaglandinspiegel auf sehr niedrige Werte; vor dem Abwerfen der Placenta unterdrückten Flunixingaben die Prostaglandinspiegel oder Metabolite nicht vollständig; Oxytetracyclin drückt Prostaglandinspiegel vor Abwurf der Placenta, was auf einen bakterio-logischen Beitrag in der Zeit post partum hindeutet; es wurde ein Zusammenhang zwischen Prostaglandinspiegel, Cervixinvolution und Ende der Infektion gefunden
Leslie et al. (1984)	klinische Diagnose	ja, nur kranke Tiere	ja	ja	Gruppe 1: 2 ml H ₂ O i.m. zwischen Tag 4 und 8 pp Gruppe 2: 200 µg GnRH in 2 ml H ₂ O zwischen Tag 4 und 8 pp	Analyse aller Tiere: Kein signifikanter Unterschied in Uterusinvolution, Inzidenz von reproduktiven Erkrankungen, Länge des Intervalls zwischen Partus und Östrus, Partus-Insemination, Partus-Konzeption, Zahl der Services pro Konzeption, Totale Zahl der Services, Inzidenz von Infertilität (p ≥0,05) Analyse der Kühe, die in ihrem Stall „früh post partum belegt werden“ : statistisch signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 1 und 2 bei Abkalbung- erster Service (p≤0,05), Abkalbung-Konzeption kürzer (p≤0,01), Die Gesamtbelegungszahl signifikant weniger in Gruppe 2 (p≤0,05)

Referenz	Einschlusskriterien	Kontroll-Gruppe	Randomisierung	Verblindung	Therapie/Dosis	Therapieerfolg
Melendez et al. (2004)	klinische Diagnose	ja, nur kranke Tiere	ja	nein	Gruppe 1: 2x PGF _{2α} - Injektionen 8 h ante und 8 h post partum Gruppe 2: keine Intervention	Postpartum primipare, behandelte Kühe zeigten einen kleineren Uterusdurchmesser und Uterushörner, Therapie verringerte signifikant die Serumkonzentration von α1-acid Glykoprotein, bei primiparen Tieren wurde durch die Therapie die Konzeptionsrate nach 1ten Service um 17% gehoben;
Mutiga et al. (1977)	klinische Diagnose	ja, kranke Tiere und gesunde Tiere ohne Therapie	ja	nein	3,12 mg Tetracyclin in 250 ml steriler NaCl-Lösung i. u. alle 48 Std. bis Nachgeburt abgegangen ist	Durchschnittliche Anzahl von nötigen Infusionen (2,1), Zeit bis erster Östrus (39,4 d bzw. 38,2 d), Güstzeit (87,1d bzw. 83,4d), Besamungsindex (1,8 bzw. 1,82)
Risco et al. (1994)	klinische Diagnose	ja, kranke Tiere und gesunde Kontrolle ohne Therapie	ja	nein	Gruppe 1: keine Intervention Gruppe 2: 100 µg GnRH (Cystorelin) i.m. 12 d pp + 25 mg PGF _{2α} (Lutalyse) i.m., 26 d pp Gruppe 3: 25 mg PGF _{2α} (Lutalyse) i.m., 12 + 26 d pp Gruppe 4: 100 µg GnRH (Cystorelin) i.m. 12 d pp Gruppe 5: gesunde Kontrolle	Tage zur ersten KB (72 d, 74 d, 76 d, 74 d, 73 d), Konzeptionsrate (24%, 22%, 43%, 33%, 29%); Besamungsindex (2,6; 3,3; 2,2; 2,6; 2,5) Zwischentragezeit (120, 140, 112, 120, 114)
Risco et al. (2003)	klinische Diagnose	ja, nur kranke Tiere	ja	nein	Gruppe 1: 2,2 mg/kg Ceftiofur i.m. für 5 d Gruppe 2: 4 mg ECP (Estradiolcypionate) i.m. Gruppe 3: keine Intervention	bewertet wurden Metritis, Uterusinvolution und Trächtigkeitsraten post partum; Gruppe 1 hatte signifikant weniger Metritis (13%, 42%, 42%), Involutionszeit zeigte keine signifikanten Unterschiede, ebenso wenig Uterusretraction ins Becken; Gruppe 2 nahmen 0,40 mal so gut auf wie Gruppe 3, Gruppe 1 nur 0,74 (136 d, 192 d, 124 d)

Referenz	Einschlusskriterien	Kontrollgruppe	Randomisierung	Verblindung	Therapie/Dosis	Therapieerfolg
Scott et al. (2005)	klinische Diagnose	ja, kranke und gesunde Tiere (neben randomisiert kontrollierte Studie noch Kohortenstudie)	ja	ja	Gruppe 1: 1 g Ceftiofur-Na Puder in 20 ml sterilem H ₂ O i.u. 14 - 20 d pp	Randomisiert kontrollierte Studie: kein signifikanter Unterschied zwischen Trächtigkeitsraten (Kohortenstudie: Ceftiofur-Kühe wurden signifikant weniger häufig geschlachtet (p<0,05), sie wurden signifikant häufiger trächtig (73,7% vs. 63,4%))
					Gruppe 2: keine Intervention	
					Gruppe 3: gesunde Kontrolle	
Stevens et al. (1995)	klinische Diagnose	ja, nur kranke Tiere	nein	ja	Gruppe 1: 5 g Povidone based Oxytetracycline-Infusion i.u. bis NG abgeht	Intrauterine Infusion mit Oxytetracyclin verringerte signifikant die Wahrscheinlichkeit, dass eine Kuh Fieber bekam (30% vs. 53%); die Behandlung verringerte nicht das Risiko einer Labmagenverlagerung, Ketose oder Mastitis; Gruppe 2 zeigte eine Erhöhung der Pyometra-Fälle (p<0,05), Gruppen 2 und 3 zeigten weniger palpierbare Uteruslumen, Fruchtbarkeitskennzahlen unterschieden sich nicht signifikant
					Gruppe 2: 5 g Oxytetracyclin-Infusion i.u. + 1 mg Fenoprostalene s.c.	
					Gruppe 3: 1 mg Fenoprostalene s.c.	
					Gruppe 4: keine Intervention -bei Temperatur $\geq 39,5^\circ$ 20.000 U Procain-Penicillin G/kg KG, i.m., minimum 3 d	
Waelchli et al. (1999)	klinische Diagnose	ja, nur kranke Tiere	ja	nein	Gruppe 1: 1,5 g Flunixin Meglumine, 30 ml-Lösung, i.m.	44,9% bzw. 71,4% stießen die Nachgeburt 12 h post partum aus, die Inzidenz einer NGV war nach Flunixin Meglumine-Gaben 55,1% vs. 28,6% in der Kontrollgruppe = statistisch signifikant (p=0,014), odds ratio für Assoziation zwischen NGV und Flunixin lag bei 3,07 mit Konfidenzintervall 1,33 bis 7,09

10.2 Literaturverzeichnis

- Aehnelt E., Merkt H. (1953): Gutachten über die Verblutung einer Kuh nach Abdrücken von Eierstockzysten. Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. 60, Beil. Fortpflanzung und Besamung der Haustiere 3, 79-80
- Ahlers D. (1979): Zur Behandlung von Ovulationsstörungen beim Rind. Zuchthygiene, 14: 133-134
- Ahlers D., Pickel M., Zaremba W. (1987): Verenden einer an Gebärparese erkrankten Kuh nach wiederholter Kalziuminfusion (Tierärztl. Gutachten). Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. 94 (10): 552-4
- Ahlers D., Grunert E. (1993): Zur Problematik der Behandlung des infizierten Uterus beim Rind im Puerperium. Der Prakt. Tierarzt, Collegium vet. XXIV: 57-61
- Ahlers D. (1999): Forensik. Eingriffe wegen Ovarialzysten. In: E. Grunert und A. De Kruif (Hrsg): Grunert/Berchtold: Fertilitätsstörungen beim weiblichen Rind. 3. Aufl., Parey Buchverlag, Berlin, Wien, 407-408
- Ahlers D., Aurich J., Bleckmann E., Bienek A., Emmer M., Hoedemaker M., Lange J., Manseld S., Scheibl P., Zaremba W., Zerbe H. (2000 I): Verlauf des Puerperiums und das weitere Schicksal von Rindern ohne und mit Retentio secundinarum nach Abkalbungen mit tierärztl. Geburtshilfe intrauteriner Applikation von Ampicillin und Cloxacillin- oder Tetracyclinhaltigen Uterusstäben. Teil 1. Tierärztl. Umsch. 55, 479-488
- Ahlers D., Aurich J., Bleckmann E., Bienek A., Emmer M., Hoedemaker M., Lange J., Manseld S., Scheibl P., Zaremba W., Zerbe H. (2000 II): Verlauf des Puerperiums und das weitere Schicksal von Rindern ohne und mit Retentio secundinarum nach Abkalbungen mit tierärztl. Geburtshilfe intrauteriner Applikation von Ampicillin und Cloxacillin- oder Tetracyclinhaltigen Uterusstäben. Teil 2. Tierärztl. Umsch. 55, 565-575
- Alanko M., Cederquist B., Jonsgard K., Jonsson G., Nurmio P., Pehrson B., Simesen M.G. (1975): The effect of different calcium doses in milk fever therapy. A comparative internordic field study. Nord. Vet. Med. 27 (12): 616-626

- Alanko M., Katila T. (1980): Treatment of cystic ovaries in dairy cattle using human chorionic gonadotropin or a compound consisting of human chorionic gonadotropin with progesterone. *Nord. Vet. Med.* 32 (3-4):122-127
- Albrecht und Pepe (1990): Placental steroid hormone biosynthesis in primate pregnancy. *Endocrine Reviews*; 11(1); 124-150
- Al-Dahash S. Y. A., David J. S. E. (1977): Anatomical features of cystic ovaries found during an abattoir survey. *Vet. Rec.*, 101: 320-324
- Allen W. M., Davies D. C. (1981): Milk fever, hypomagnesaemia and the 'downer cow' syndrome. *Br. Vet. J.* 137 (4): 435-441
- Allen W. M., Sansom B. F. (1985): Milk fever and calcium metabolism. *J. Vet. Pharmacology and Therapeutics*, 8, 19-29
- Alterauge W. (1965): Über die Entstehung, Vorbeuge und Bekämpfung des Gebärkomas. *Der Prakt. Tierarzt*, 5: 202-203
- Andresen P. (2003): Udder insufflation of cows with parturient paresis- a forgotten treatment with a bright future? *Acta Vet. Scand. Suppl.*, 97, 75
- Andresen U., Kietzmann M., Andresen P. (1999): Zur Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Kalzium-Magnesium-Aspartat-Lösung bei der Behandlung der hypokalzämischen Gebärparese des Rindes. *Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr.* 112 (10-11): 400-406
- Anetzhofer J. V. (1977): Follikelzysten beim Rind. Veränderungen des Blutstatus, der Serumelektrolyte, der Glukose, der GOT und der Lipidbestandteile des Blutes. Therapievergleich. Bern, Univ. Veterinärmed. Fakultät, Diss.
- Anetzhofer J. V. (1986 I): Klinischer Erfahrungsbericht zu dem Präparat Ovarium Compositum. *Biol. Tiermed.* 3, 3-5
- Anetzhofer J. V. (1986 II): Die homöopathische Behandlung der Fruchtbarkeitsstörungen beim Nutztier. *Biol. Tiermed.* 3, 74-81
- Antes G. (1998): Evidence-Based Medicine. *Internist* 39 (9): 899-908

- Antes G. (1999): EbM praktizieren. Wie erhalte ich Antworten auf meine Fragen? In: Evidenz-basierte Medizin: Wissenschaft im Praxisalltag, 2.edn. / M. Perleth, and G. Antes(Hrsg.) München: MMV Medizin Verlag. ISBN: 3-8208-1333-0:19-26
- Antes, G., Bassler, D., Galandi D. (1999): Systematische Übersichtsarbeiten. Ihre Rolle in einer Evidenz-basierten Gesundheitsversorgung. Dtsch. Arztebl. 96 (10): 616-622
- Arbeiter K. (1966): Fruchtbarkeitsstörungen beim Rind, klinische Diagnose und Behandlungsmöglichkeiten. Wien. Tierärztl. Monatsschr.53 (11): 750-765
- Arbeiter K. (1971): Möglichkeiten der Gestagenanwendung beim weiblichen Rind. Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. 78 (4): 93-96
- Arbeiter K. (1972): Sterilität des Rindes. Wien. Tierärztl. Monatsschr. Jan; 59 (1): 20-28
- Arbeiter K., Stocki W., Szekely H., Bamberg E., Choi H. S. (1975): Klinische Ovarbefunde und Plasmaprogesteronwerte bei fruchtbarkeitsgestörten Rindern vor und nach der Behandlung. Berl Münch. Tierärztl. Wochenschr. 1 (17): 325-328
- Arbeiter K., Pohl W. (1986): Über die Anwendung der PRID-Spirale bei ovariellen Funktionsstörungen des Rindes (Feldversuch II). Tierärztl. Umsch. 41, 664-668
- Arbeiter K., Aslan S., Schwarzenberger F. (1990): Untersuchungen über die Ovarzyste beim Rind - Entstehung, Therapieerfolge, Fruchtbarkeit. Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. 97 (10): 380-382
- Archbald L. F., Tran T., Thomas G. P. A., Lyle S. (1990): Apparent failure of Prostaglandin F₂alpha to improve the reproductive efficiency of postpartum dairy cows that had experienced dystocia and/or retained fetal membranes. Theriogenology 34: 1025-1034
- Archbald L. F., Norman S. N., Tran T., Lyle Sara, Thomas P. G. A. (1991): Does GnRH work as well as GnRH and PGF_{2α} in the treatment of ovarian follicular cysts? Vet. Med. 86: 1037-1040

- Archbald L. F., Thatcher W. W. (1999): Ovarian follicular dynamics and management of ovarian cysts. In: H. H. van Horn und C. J. Wilcox (Hrsg): Large dairy herd management. American Dairy Science Association, Savoy, Illinois, 199-208
- Arlt S. (2002): Entwicklung eines innovativen Konzepts für die zeitnahe Bereitstellung und Bewertung von Literatur dargestellt am Beispiel alternativer Therapiemethoden für das internetbasierte Informationssystem "OekoVet.de". Berlin, Freie Univ., Fachbereich Veterinärmedizin, Diss.
- Arlt S. und Heuwieser W. (2005): Evidenzbasierte Veterinärmedizin. Deutsche Tierärztl. Wschr. 112: 146-148
- Arthur G. H. und Bee D. (1996): Retention of the fetal membranes. In: Arthur G.H., Noakes D. E., Pearson H., Parkinson T. J.: Veterinary reproduction and obstetrics. 7th edition. W.B. Saunders Company Ltd. 291–301
- Arthur G. H. (1979): Retention of afterbirth in cattle. A review and commentary. Vet. Annual, 18: 26-36
- Ax R. L., Bellin M. E., Schneider D. K., Haase-Hardie J. A., Mares S. E. (1986): Reproductive performance of dairy cows with cystic ovaries following administration of Procystin. J. Dairy Sci. 69 (2): 542-545
- Bäckström G. (1984): GnRH in low dosage for treatment of cystic ovaries in cows. Proceed. 10th Int. Congr. Anim. Reprod. Arif. Insem., Urbana-Champaign, Vol 1, 444
- Ballantine H. T., Herbein J. H. (1991): Potentiometric determination of ionized and total calcium in blood plasma of Holstein and Jersey cows. J. Dairy Sci. 74: 446
- Bamberg E., Möstl E., Choi H. S. (1981): Steroidhormongehalt und Aromatasenaktivität in Ovarialzysten des Rindes. Zentralbl. Veterinärmed. A 28, 366-372
- Bargai U. (1987): Incidence, aetiology and treatment of ovarian follicular cysts in a large dairy herd over a ten year period. Isr. J. Vet. Med., 43, 56-61
- Barlet J. P., Davicco M. J. (1992): 1 alpha-hydroxycholecalciferol for the treatment of the downer cow syndrome. J. Dairy Sci. May; 75 (5): 1253-1256

- Bartels G. (1956): Zur Behandlung der Retentio secundinarum beim Rind. Tierärztl. Umsch., 11
- Bartlett P. C., Ngategize P. K., Kaneene J. B., Kirk J. H., Anderson Sallee M., Mather E. C. (1986): Cystic follicular disease in Michigan Holstein-Friesian cattle: incidence descriptive epidemiology and economic impact. Prevent. Vet. Med. 4, 15-33
- Bartolome J. A., Archbald L. F., Morresey P., Hernandez J., Tran T., Kelbert D., Long K., Risco C. A., Thatcher W. W. (2000): Comparison of synchronisation of ovulation and induction of estrus as therapeutic strategies for bovine ovarian cysts in the dairy cow. Theriogenology 53, 815-825
- Bartolome J., Hernandez J., Landaeta A., Kelleman A., Sheerin P., Risco C. A., Archbal L. F. (2002): The effect of interval from day of administration of bovine somatotropin (bST) to synchronization of ovulation and timed-insemination on conception rate of dairy cows with and without ovarian cysts. Theriogenology 1; 57 (4): 1293-301
- Bartolome J., Hernandez J., Sheerin P., Luznar S., Kelbert D., Thatcher W. W., Archbald L. F. (2003): Effect of pretreatment with bovine somatotropin (bST) and/or gonadotropin-releasing hormone (GnRH) on conception rate of dairy cows with ovarian cysts subjected to synchronization of ovulation and timed insemination. Theriogenology, 59 (9): 1991-1997
- Bartolome J. A., Sozzi A., McHale J., Melendez P., Arteché A. C., Silvestre F. T., Kelbert D., Swift K., Archbald L. F., Thatcher W. W. (2005): Resynchronization of ovulation and timed insemination in lactating dairy cows, II: assigning protocols according to stages of the estrous cycle, or presence of ovarian cysts or anestrus. Theriogenology, 63 (6): 1628-1642
- Bartolome J. A., Thatcher W. W., Melendez P., Risco C. A., Archbald L. F. (2005): Strategies for the diagnosis and treatment of ovarian cysts in dairy cattle. J. Am. Vet. Med. Assoc., 227 (9): 1409-1414

- Bassler D., Antes G. (2000): Wie erhalte ich Antworten auf meine Fragen? In: Kunz R, Ollenschläger G, Raspe H, Jonitz G, Kolkmann F, (eds). Lehrbuch Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 89-97
- Baumgärtner G. (1953): Zur Therapie der Nymphomanie beim Rind. Tierärztl. Umsch., 458-459
- Baumgärtner G. (1966): Ein Beitrag zur Behandlung der Nymphomanie beim Rind. Tierärztl. Umsch., 163-164
- Beck C. C., Ellis D. J. (1960): Hormonal treatment of bovine cystic ovaries. Vet. Med., 55, 79-81
- Belling H. (1964): Bovine ovarian palpation- II. Abnormals and therapy. Vet. Med. Small Anim. Clin. 59, 289-294
- Bender S. (2003): Die Gebärparese der Milchkuh. Großtierpraxis 4. 03, 5-14
- Bentele W. (1977): Sterilitätsbekämpfung aus der Sicht der Praxis. Tierärztl. Praxis 5, 179-186
- Bentele W., Humke R. (1976): Beitrag zur Behandlung der Ovarialzyste des Rindes mit dem LH-FSH-Releasinghormon. Tierärztl. Umsch. 31(5): 218-224
- Bentele W., Humke R. (1979): Zur Therapie der Ovarialzyste des Rindes mit LH-FSH-Releasinghormon. Tierärztl. Umsch., 34, 779-791
- Bentele W., Humke R. (1981): Kombinierte Anwendung von Buserelin und Tiaprost bei Kühen mit Ovarialzysten. Tierärztl. Umsch. 36, 467-470
- Berchthold M., Küng S. (1977): Die Wirkung von HCG auf das zystisch entartete Ovar des Rindes. Zuchthygiene, 12, 40
- Berchthold M., Ruesch P., Thun R., König S. (1980): Wirkung von HCG und GnRH auf die Ovarien von Kühen mit zystös degenerierten Follikeln. Zuchthygiene, 15: 126-131
- Berchthold M., Ruesch P., Thun R. (1983): Behandlung von Ovarialzysten mit Gestagenen. Wien. Tierärztl. Monatsschr., 70, 213-217

- Berger G. (1985): Zur Häufigkeit und Therapie von Ovarialzysten beim Rind-
Ergebnisse aus der zuchthygien. Betreuung einer großen Milchviehherde.
Monatsh. Veterinärmed., 40, 433-436
- Berggren J. R. Jr. (1978): The milk-fever syndrome: a practitioner's use of the clinical
laboratory as an aid in management. Veterinary Medicine and Small Animal Clin.,
73: 8, 1068, 1070; 2 ref.
- Bergman E. N., Sellers v. M. D. (1953): Studies on intravenous administration of
calcium, potassium and magnesium to dairy calves. I. Some biochemical and
general toxic effects. Am. J. Vet. Res. 14: 520-529
- Bierschwal C. J. (1966): A clinical study of cystic conditions of the bovine ovary. J.
Am. Vet. Med. Assoc. 149, 1591-1595
- Bierschwal C. J., Garverick H. A., Martin C. E., Youngquist R. S., Cantley T. C.,
Brown M. D. (1974): Clinical response of dairy cows with cystic ovaries to GnRH.
J. Anim. Sci. 39, 199
- Bierschwal C. J., Garverick H. A., Martin C. E., Youngquist C. E., Cantley T. C.,
Brown M. D. (1975): Clinical response of dairy cows with cystic ovaries to GnRH.
J. Anim. Sci. 41, 1660-1665
- Bigras-Poulin M. und Tremblay A. (1998): An epidemiological study of calcium
metabolism in non-paretic postparturient Holstein cows. Preventive Veterinary
Medicine 35: 195-207
- Blaschke H. (1961): Die großzystische Entartung der Ovarien beim Rind und ihre
Behandlung mit Progesteron- und Testosteronpräparaten. Hannover, Tierärztl.
Hochschule, Diss.
- Bleul U., Sobiraj A. (2001): Haematologic follow-up studies on cattle intra and post
partum. Part 2: Importance of a retentio. Tierärztliche Praxis Ausgabe Großtiere/
Nutztiere. Volume 29 (6): 339-344
- Block, E. (1984): Manipulating dietary anion and cation for prepartum dairy cows to
reduce the incidence of milk fever. J. Dairy Sci. 67, 2939-2948

- Blum J. W. und Fischer J. A. (1974): Ätiologie, Pathophysiologie und Prophylaxe der hypocalcaemischen Gebärpause des Rindes – Eine Übersicht. Schweiz. Arch. Tierheilk. 116, 603 - 628
- Boehm A. (1977): Trials with Prolan/Apocrine 1500 I. U. in Aqueous Solution (i.v. appl.) in the treatment of ovarian cysts in cattle under practice conditions. Veterinary Medicine Review No. 1: 21-35
- Boitor I., Bodgan M. L., Ghitulescu, Catalina, Bogdan, Ingeborg (1994): Einsatz der Homöopathika Lachesis compositum ad us. vet. bei puerperalen Uterusinfektionen und Ovarium compositum ad us. vet. bei Ovarialzysten beim Rind. Biol. Tiermed. 11, 44-49
- Bolinder A., Seguin B., Kindahl H., Bouley D., Otterby D. (1988): Retained fetal membranes in cows: Manual removal versus nonremoval and its effect on reproductive performance. Theriogenology, 30 (2): 45-56
- Bömer H. (1957): Gedanken und Untersuchungen zum Problem der Gebärpause. Tierärztl. Umsch. 320-324
- Boothe D. M. und Slater M. R. (1995): Standards for veterinary clinical trials. Adv. Vet. Sci. Comp. Med. 39: 191-252
- Boos A., Stelljes A., Kohtes J. (2003): Collagen types I, III and IV in the placentome and interplacentomal maternal and fetal tissues in normal cows and in cattle with retention of fetal membranes. Cells, Tissues, Organs, 174 (4), 170-183
- Borsberry und Dobson (1989): Periparturient diseases and their effect on the reproductive performance in five dairy herds. Vet. Rec., 124 (9): 217-219
- Bosshart J. K. (1954): Retained placenta and eversion of the uterus in the dairy cow. Cornell Vet. 44 (1): 125-128
- Bostedt H. (1973): Blutuntersuchungen bei festliegenden Rindern in der frühpuerperalen Periode. 1. Mitteilung: Untersuchungen über den Gehalt an Calcium, anorganischem Phosphor und Magnesium im Blutserum festliegender Rinder. Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr. 86: 344-349

- Bostedt H., Lamprecht W. (1977): Über die Wirksamkeit eines neuen, per os anwendbaren 19-Nortestosteron-Derivates in der Therapie ovarieller Störungen beim Milchrind. Dtsch. Tierärztl. Wochenschr., 84: 256-259
- Bostedt H., Stolla R., Hundschell C., Leidl W. (1979): Zur Ovarialzyste des Rindes. II. Klinische und hormonanalytische Befunde. Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr. 92, 506-511
- Bostedt H., Wendt V., Prinzen R. (1979): Zum Festliegen des Milchrindes im peripartalen Zeitraum. Klinische und biochemische Aspekte. Prakt. Tierarzt, 60: 18-33
- Bostedt H. (1982 I): Die Zwillingsgeburt beim Rind – Auswirkungen auf Puerperalverlauf und Fertilität. Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr. 95, 101-106
- Bostedt H. (1982 II): Fruchtbarkeitsprobleme beim Nutztier- früher und heute. Zentralbl. Vetmed. A35, Beih. Fortschr. D. Veterinärmed., 109-121
- Bostedt H., Sobiraj A. (1985): Zur Therapie und Nachsorge bei Kühen mit Nachgeburtsverhaltung. Tierärztl. Umsch. 40: 133-140
- Bostedt H., Lamprecht W. (1991): Incidence of ovarian dysfunction in post partum dairy cows and the effectiveness of its clinical diagnosis and treatment. Vet Rec. 9; 128 (6): 121-124
- Bostedt H., Bless S. (1993): Überprüfung einiger Verfahren zur Prophylaxe der Gebärparese beim Rind, Tierärztl. Umschau 48, 424- 431
- Bostedt H. (1993): Stoffwechselerkrankungen in der frühen puerperalen Periode. In: Richter, J., Götze, R (Hrsg.): Tiergeburtshilfe (4.Aufl.), Verlag Paul Parey. Berlin und Hamburg, 341-438
- Boutflower J. C. (1985): Treatment of milk fever. Vet. Rec. 117 (24): 648
- Boyd H. (1977): Anoestrus in cattle. Vet Rec., 100 (8): 150-153
- Boyd W. L. (1950): The treatment of retained fetal membranes and their sequelae in the bovine. Vet Med. 45 (7): 263-266

- Braun U., Stock A., Schams D., Leidl W. (1988): Endokrine Veränderungen beim Rind nach GnRH-Applikation I. GnRH-stimulierte LH- und FSH-Sekretion in Abhängigkeit vom Zyklusstadium und bei Kühen mit Ovarialzysten. Zentralbl. Veterinärmed. A. 35 (4): 291-298
- Braun U., Salis F., Siegwart N., Hassig M. (2004): Slow intravenous infusion of calcium in cows with parturient paresis. Vet. Rec., 154 (11): 336-338
- Braun U., Jehle W., Siegwart N., Bleul U., Hassig M. (2006): Behandlung der Gebärparese mit hochdosiertem Kalzium. Schweiz. Arch. Tierheilkd., 148 (3): 121-129
- Bretzlaff K. N., Whitmore H. L., Spahr S. L., Ott R. S. (1982): Incidence and treatments of postpartum reproductive problems in a dairy herd. Theriogenology 17: 527-535
- Britt J. H., Harrison D. S., Morrow D. A. (1977): Frequency of ovarian follicular cysts, reasons for culling, and fertility in Holstein-Friesian cows given gonadotropin-releasing hormone at two weeks after parturition. Am. J. Vet. Res., 38 (6): 749-751
- Brooks G. (2001): Comparison of two treatments after retained fetal membranes on clinical signs in cattle. Vet. Rec. 24, 148 (8): 243-244
- Brosteanu O. und Löffler M. (1998): Methoden kontrollierter klinischer Studien. Internist 39; 9: 909-916
- Brown E. M., Elmore R. G., Garverick H. A. (1982): GnRH treatment of dairy cows with ovarian cysts II. Histology of ovarian cyst walls. Theriogenology Vol. 17 No. 6, 689-696
- Brown J. L., Schoenemann H. M., Reeves J. J. (1986): Effect of FSH treatment on LH and FSH receptors in chronic cystic ovarian diseased dairy cows. J. Anim. Sci., 62: 1063-1071
- Brückner Kortsson H. (1958): Erfahrungen mit V148 Bengen zur Behandlung der Gebärparese und Tetanie des Rindes. Tierärztl. Umsch., 12 in: Der praktische TA 6/1959: 205-206

- Bucher H. C. (2002): Kritische Beurteilung einer Übersichtsarbeit, in: Evidenzbasierte Medizin- Wissenschaft im Praxisalltag. (Hrsg) Mathias Perleth, Gerd Antes; 3. aktualisierte und erweiterte Auflage, München: Urban und Vogel: 56-69
- Bühner F. (1958): Günstige Erfahrungen mit Tonil-Kapseln bei der Nachgeburt-Frühabnahme sowie bei erheblich komplizierten Fällen von Retentio secundinarum. Monatshefte Veterinarmedizin: 6-10
- Bühner F., Liebetrau (1963): Zur Therapie der großzystischen Eierstockdegeneration des Rindes unter Berücksichtigung einer verbesserten modernen Technik mit Gonabion. Mh. Vet. Med. H.23, S. 894-900
- Burgard H. (1990): Die Behandlung hormoneller Störungen mit zytoplasmatischen, homotoxikologischen und potenzierten Organpräparaten. Prakt. Tierarzt 71, Colleg. Vet. XX (1989), 117-20
- Burton M. J., Herschler R. C., Dziuk H. E., Fahning M. L., Zemjanis R. (1987): Effect of fenprostalene on postpartum myometrial activity in dairy cows with normal or delayed placental expulsion. Br. Vet. J. 143 (6): 549-554
- Buser E. (1950): Die von 1921-1951 angewandten Behandlungsverfahren der Retentio secundinarum und der puerperalen Infektionen des Rindes. Schweizer Arch. Tierheilk. 542-555
- Cairolì F., Ferrario L., Carli S., Soldano F. (1993): Efficacy of oxytetracycline and tetracycline-benzylamine in the prevention of infection after placental retention in cattle. Vet Rec. 133 (16): 394-395
- Cairolì F., Veronesi M. C., Ferrario L. (1994): Efficacia della somministrazione sottocutanea mediante pompe osmotiche di un GnRH analogo nella terapia delle cisti ovariche della bovina (ital.). Proceed. 18th World Buiatrics Congr., Bologna 1994, Vol.2, 1131-1134
- Cairolì F., Vigo D., Battocchio M., Faustini M., Veronesi M. C., Maffeo G. (2002): 17beta-estradiol, progesterone and testosterone concentrations in cystic fluids and response to GnRH treatment after emptying of ovarian cysts in dairy cows. Reprod. Domest. Anim. 37 (5): 294-298

- Calder M. D., Salfen B. E., Bao B., Youngquist R. S., Garverick H. A. (1999): Administration of progesterone to cows with ovarian follicular cysts results in a reduction in mean LH and LH pulse frequency and initiates ovulatory follicular growth. *J. Anim. Sci.* 77, 3037-3042
- Callahan C. J., Horstman L. A., Frank D. J. (1988): A comparison of fenprostalene and oxytetracycline as treatment for retained fetal membranes in dairy cows. *Bov. Pract.*, 23: 21-23
- Calva R. B., Cevenini G., Cortes F. R., Aja-Guardiola S. (1994): Evaluacion de la progesterona y la dexamethasona frente al quiste follicular en vacas lecheras. (Evaluation of progesteron and dexamethason treatment in dairy cows with cystic ovaries.) *Proceed. 18th World Buiatrics Congr., Bologna 1994, Vol.2, 1027-1029*
- Cantley T. C., Garverick H. A., Bierschwal C. J., Martin C. E., Youngquist R. S. (1974): LH-responses to GnRH in dairy cows with cystic ovaries. *J. Anim. Sci.* 39, 201
- Cantley T. C., Garverick H. A., Bierschwal C. J., Martin C. E., Youngquist R. S. (1975): Hormonal responses of dairy cows with ovarian cysts to GnRH. *J. Anim. Sci.*, 41 (6): 1666-1673
- Carlson E. R. (1940): Functional sterility in cattle. *Cornell Vet.* 30, 1666-1673
- Casida L. E., McShan W. H., Meyer R. K. (1944): Effects of an unfractionated pitiutary extract upon cystic ovaries and nymphomania in cows. *J. Anim. Sci.* 3, 273-282
- Cavestany D., Foote R. H. (1985): Reproductive performance of Holstein cows administered GnRH analog HOE 766 (Buserelin) 26 to 34 days postpartum. *J. Anim. Sci.*, 61 (1): 224-233
- Cech S., Dolezel R., Zajic J., Kudlac E. (1995): Changes of ovarian structures during various treatments of cystic cows. *Reprod. Dom. Anim.*, 30, 467
- Cech S., Zajickova Maric, Vyskocil M., Nedbalkova Jarmila (1999): Efficiency of homeopathic drug ovarium compostium in the therapy of ovarian cysts in cows. *Vet. Med.* 44, 353-357

- Chavatte P. M., Archbald L. F., Risco C., Tran T., Sumrall D. (1993): Effectiveness of PGF_{2α} in the initial treatment of bovine ovarian cysts. *Theriogenology*, 40, 745-755
- Christl H. jun. (1975): Erfahrungen mit einem syntethischen Gn-Releasinghormon in der Sterilitätspraxis. *Tierärztl. Umsch.*, 30, 510-550
- Christl H. jun. (1976): Vergleichende Behandlung von Ovarialzysten des Rindes mit HCG und GnRH. *Tierärztl. Umsch.*, 31, 3-7
- Clemente C. E. (1965): Ovarialzysten des Rindes mit Gestafortin intraovariell behandelt. *Tierärztl. Umsch.*, 20. 294-295
- Clemente C. H. (1965): Ein neues Gerät zur Eierstocks-Zysten-Injektion bei Rindern entwickelt und erprobt in der Praxis. *Tierärztl. Umsch.*, 2: 26-33
- Clemente C. H., Georgii E., Hügel U., Posselt J. (1985): Zur Extirpation der Plazentome beim Rind bei der Behandlung von Nachgeburtshalten. *Der prakt. Tierarzt*, 10: 796-799
- Clutter J., Hutchins S., Sanders J. S., Parker C. F., Barthel C. W., Jewel N., Gardner D. L., Bosworth Q. W., Weldy M. L. (1974): Milk fever refractory cases. *Modern Veterinary Practice*, 55: No.12, 974-977
- Coid C. R., McDiarmid A. (1954): Beobachtungen über die Nachgeburtshaltung bei Milchkühen nach der ersten Trächtigkeit. *Vet Rec.* 350-351
- Cochrane Handbook 5.0.1. (2008): <http://www.cochrane-handbook.org/>
- Cochrane A. L. (1972): Effectiveness and efficiency. Random reflections on health services. London: Nuffield Provincial Hospital trust. Zitiert aus: Arlt S. und Heuwieser W. (2005): evidenzbasierte Veterinärmedizin. *Dtsch. Tierärztl. Wschr.* 112, 146-148
- Cockcroft P. und Holmes M. A. (2003): *Handbook of Evidence-Based Veterinary Medicine*. Wiley and Sons (Hrsg.), Blackwell Science. ISBN 9781405108904
- CVMP (2001): Committee for Veterinary Medicinal Products: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Veterinary Medicines and Inspections:

Guidance on statistical principles for veterinary clinical trials. (www.dokument)
URL: <http://www.emea.eu.int/pdfs/vet/ewp/081600en.pdf>

- Cook D. L., Smith C. A., Parfet J. R., Youngquist R. S., Brown E. M., Garverick H. A. (1990): Fate and turnover rate of ovarian follicular cysts in dairy cattle. *J. Reprod. Fertil.*, 90 (1): 37-46
- Cox V. S. (1982): Pathogenesis of the downer cow syndrome. *Vet Rec.*, 111 (4): 76-79
- Crane M. B., Bartolome J., Melendez P., de Vries A., Risco C., Archbald L. F. (2006 I): Comparison of synchronization of ovulation with timed insemination and exogenous progesterone as therapeutic strategies for ovarian cysts in lactating dairy cows. *Theriogenology*, 65 (8): 1563-1574
- Crane M. B., Melendez P., Bartolome J., de Vries A., Risco C., Archbald L. F. (2006 II): Association between milk production and treatment response of ovarian cysts in lactating dairy cows using the Ovsynch protocol. *Theriogenology*, 66 (5):1243-1248
- Cruz C. E., Corbellini L. G., Driemeier D. (2004): Simple procedure for emptying long-term ovarian cysts in cattle. *Vet. Rec.*, 155 (19): 599-601
- Curtis R. A., Cote J. F., McLennan M. C., Smart J. F., Rowe R. C. (1978): Relationship of methods of treatment to relapse rate and serum levels of calcium and phosphorus in parturient hypocalcaemia. *Can. Vet. J.* 19, 155-158
- Czub E. (1980): Zur Problematik der Diagnose und Therapie der Gebärparese des Rindes. *Tierärztl. Umsch.*, 35: 245-247
- Daerr H. C., Ferking H., Lotthammer K. H. (1971): Dosierung und Wiederholung der Kalziumbehandlung bei Milchkühen unter Berücksichtigung neuer organischer Ca-Komplex-Präparate. *Dtsch. Tierärztl. Wschr.*, 78: 233-256
- Dailey R. A., Inskeep E. K., Washburn S. P., Price J. C. (1983): Use of PGF_{2α} or GnRH in treating problem breeding cow. *J. Dairy Sci.*, 66: 1721-1727
- Dange B. N. (1978): Clinical trials with Myron and Aloes Compound in cases of bovine infertility. *Indian Vet. J.* 55 (8): 657-659

- Dawson F. L. M. (1957): Bovine cystic ovarian disease- a review of recent progress. Article 1. British Veterinary Journal, 112-132
- Dawson F. L. M. (1975): Accuracy of rectal palpation in the diagnosis of ovarian function in the cow. Vet. Rec. 106, 218-220
- Day N. (1991 I): The diagnosis, differentiation and pathogenesis of cystic ovarian disease. Vet. Med. 86, 753-760
- Day N. (1991): The treatment and prevention of cystic ovarian disease. Vet. Med. 761-766
- Deutsches Cochrane Zentrum (2001): Literatursuche. (www.dokument) URL: <http://www.cochrane.de/deutsch/cclitfr1.htm> (Stand 1.9.2004)
- De Bois C. H. (1982). Some aspects of the therapy and prophylaxis of retained placenta and puerperal endometritis in the cow. Current Topics in Veterinary Medicine and Animal Science 20: 479-511
- De Kruif A. (1994): Postpartale Endometritis beim Rind. Prakt. Tierarzt 75: 1071-1078
- De Rensis F., Botarelli E., Battioni F., Capelli T., Techakumphu M., Garcia-Ispuerto I., Lopez-Gatius F. (2008): Reproductive performance of dairy cows with ovarian cysts after synchronizing ovulation using GnRH or HCG during the warm or cool period of the year. Theriogenology, 69 (4): 481-484
- De Vries A., Crane M. B., Bartolome J. A., Melendez P., Risco C. A., Archbald L. F. (2006): Economic comparison of timed artificial insemination and exogenous progesterone as treatments for ovarian cysts. J. Dairy Sci., 89 (8):3028-3037
- Deiser J. (1955): Die Behandlung der Retentio secundinarum mit UT-Kapseln Doenhardt. Tierärztl. Umsch. 293-294
- Derivaux J. (1971): Reproduction chez les animaux domestiques. Tome III. Pathologie. Éditions Derouaux, Liège, 28-37

- Detlefsen E. (1950): Behandlung der Gebärpause, des Festliegens vor der Geburt, der Grastetanie und der Hämoglobinämie, insbesondere Anwendung von Aminotylon. DTW, 37/38: 434-435
- Diavakar A. J., Schmitt E. J. P., Lopes F. L., Mattos R. C., Thatcher W. W. (2004): Ovarian and endocrine responses associated with the treatment of cystic ovarian follicles in dairy cows with gonadotropin releasing hormone and prostaglandin F₂alpha with or without exogenous progesterone. Can.Vet.J., 45: 931-937
- Dickersin K., Scherer R., Lefebvre C. (1994): Identifying relevant studies for systematic reviews. B.M.J. 309 (6964): 1286-1291
- Dilger R. (1968): Vergleichende Untersuchungen über die Anwendung von Choriongonadotropin und Chlormadinonacetat bei Ovarialzysten des Rindes. Gießen, Univ., veterinärmed. Fak., Diss.
- Dinsmore R. P., White M. E., Guard C. L., Jasko D. J., Perdrizet J. A., Powers P. M., Smith M. C. (1987): A randomized double blind clinical trial of two GnRH analogs for the treatment of cystic ovaries in dairy cows. Cornell Vet., 77 (3): 235-243
- Dinsmore R. P., White M. E., Guard C. L., Jasko D. J., Perdrizet J. A., Powers P. M., Smith M. C. (1989): Effect of gonadotropin-releasing hormone on clinical response and fertility in cows with cystic ovaries, as related to milk progesterone concentration and days after parturition. J. Am. Vet. Med. Assoc., 195 (3): 327-330
- Dinsmore R. P., White M. E., English P. B. (1990): An evaluation of simultaneous GnRH and cloprostenol treatment of dairy cattle with cystic ovaries. Can. Vet. Med., 31, 280-284
- Dinsmore R. P., Stevens R. D., Cattile M. B., Salman M. D., Sundlof S. F. (1996): Oxytetracycline residues in milk after intrauterine treatment of cows with retained fetal membranes. J Am. Vet. Med. Assoc. 209, 1753-1755
- Diskin M. G., Austin E. J., Roche J. F. (2002): Exogenous hormonal manipulation of ovarian activity in cattle. Domest. Anim. Endocrinol., 23 (1-2): 211-228

- Dix O. (1952): Peretan und Vadugol (Jodugol)- Asid in der Nachgeburtshaltung. Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr. 180-181
- Dobson H., Rankin J. E., Ward W. R. (1977): Bovine cystic ovarian disease: plasma hormone concentrations and treatment. Vet. Rec., 101 (23): 459-461
- Dobson Hilary, Smith R. F. (2000): What is stress, and how does it affect reproduction? Anim. Reprod. Sci. 60/61, 743-752
- Dolder E. (1926): Heilversuche bei der Anaphrodisie des Rindes durch Injektion von Ovarialextrakten. Schweiz. Arch. Tierheilk. 68, 595 – 631
- Donald A., Greenhalgh T. (2000): A hands-on guide to evidence based health care: practice and implementations. Oxford: Blackwell Science, 2000. zitiert aus Greenhalgh T. (2003), S.23
- Douthwaite R., Dobson H. (2000): Comparison of different methods of diagnosis of cystic ovarian disease in cattle and an assessment of its treatment with a progesterone-releasing intravaginal device. Vet. Rec., 147 (13): 355-359
- Doze J. G., Donders R., van der Kolk J. H. (2008): Effects of intravenous administration of two volumes of calcium solution on plasma ionized calcium concentration and recovery from naturally occurring hypocalcaemia in lactating dairy cows. Am. J. Vet. Res., 69 (10): 1346-1350
- Drillich M., Pfützner A., Sabin H. J., Sabin M., Heuwieser W. (2003): Comparison of two protocols for the treatment of retained fetal membranes in dairy cattle. Theriogenology, 59 (3-4): 951-960
- Drillich M., Heuwieser W. (2004): Neue Ansätze zur Therapie der Nachgeburtshaltung beim Rind. Der prakt. Tierarzt, 85, 7: 505-508
- Drillich M., Schröder A., Tenhagen B. A., Heuwieser W. (2005): Wirksamkeit einer Behandlung der Retentio secundinarum beim Rind mit Prostaglandin F2alpha in Ergänzung zu einer lokalen Antibiose. Deutsche Tierärztliche Wochenschr. 112: 174-179

- Drillich M., Arlt S., Kersting K., Bergwerff A.A., Scherpenisse P., Heuwieser W. (2006): Ceftiofur derivatives in serum, uterine tissues, cotyledons and lochia after fetal membrane retention. *J. Dairy Sci.* 89 (9), 3431-3438
- Drillich M., Reichert U., Mahlstedt M., Heuwieser W. (2006 I): Comparison of two strategies for systemic antibiotic treatment of dairy cows with retained fetal membranes: preventive vs. selective treatment. *J Dairy Sci.*, 89 (5): 1502-1508
- Drillich M., Mahlstedt M., Reichert U., Tenhagen B. A., Heuwieser W. (2006 II): Strategies to improve the therapy of retained fetal membranes in dairy cows. *J Dairy Sci.*, 89 (2): 627-635
- Drillich M., Klever N., Heuwieser W. (2007): Comparison of two management strategies for retained fetal membranes on small dairy farms in Germany. *J. Dairy Sci.* 90 (9): 4275-4278
- Drothler W. (1961): Praxiserfahrungen mit dem biolog. Kräutergemisch Fruba in der Sterilitätsbekämpfung (Eierstocksterilität). *Der praktische Tierarzt*, 2: 51-52
- Du Bois P. R., Williams D. J. (1980): Increased incidence of retained placenta associated with heat stress in dairy cows. *Theriogenology* 13 (2), 115-121
- Dutta J. C., Dugvekar Y. G. (1988): Treatment of fetal retained membranes in the bovines. *Indian Vet. Journal*, 65 (1): 76-80, 11 ref.
- Dyrendahl, I., J. Mattson, and B. Rehson. 1977. Retained placenta in cattle—incidence, clinical data and effects on fertility. *Zbl. Vet. Med. A* 24: 529–541
- Easterbrooks H. L., Plastring W. N. (1955): Aureomycin for Retained Placenta in the cow. *J.Am.Vet.Med. Assoc.* 126: 21-22
- Echternkamp und Gregory (1999): Effects of twinning on gestation length, retained placenta, and dystocia. *J. Anim. Sci.* 77 (1), 39-47
- Eddy R. G. (1977): Cloprostenol as a treatment for no visible oestrus and cystic ovarian disease in dairy cows. *Vet. Rec.*, 100 (4): 62-65
- Edgson F. A. (1970): Clinical aspects of anoestrus and sub-oestrus in cattle. *Vet. Rec.* 87 (1): 35-37

- Edquist L. E., Ekman L., Gustafsson B., Lindell J. O. (1974): The clinical and hormonal effect of luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) in cows with cystic ovaries. *Nord. Veterinarmed.* 26, 556-562
- Egger M., Zellweger T., Schneider M., Junker C., Lengeler C., Antes G. (1997): Language bias in randomised controlled trials published in English and German. *Lancet*; 350: 326–329
- Eichin F. (1963): Die prophylaktische und therapeutische Anwendung der neuen Uterusstäbe Utocyl in der Groß-und Kleintierpraxis. *Tierärztl. Umsch.* 369-375
- Eiler H., Hopkins F. M., Armstrong-Backus C. S., Lyke W. A. (1984): Uterotonic effect of prostaglandin F2 alpha and oxytocin on the postpartum cow. *Am. J. Vet. Res.* 45 (5): 1011-1014
- Eiler H., Hopkins F. M. (1992): Bovine retained placenta: effects of kollagenase and hyaluronidase on the detachment of placenta. *Biol. Reprod.* 46 (4): 580-585
- Eiler H., Hopkins F. M. (1993): Successful treatment of retained placenta with umbilical cord injections of collagenase in cows. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 203 (3): 436-443
- Eiler H. (1997): Retained Placenta. In Younquist, R.S. (Hrsg): *Current therapy in large animal Theriogenology*. 1. Aufl. W.B. Saunders Comp., Philadelphia. 340-348
- Eissa H. M., El-Belely M. S. (1995): Gonadotropin releasing hormone treatment of Holstein cows with follicular cysts monitored by skim milk progesterone determination. *Vet. Med. (Praha)*. 41 (1): 1-5. oder *Wien. Tierärztl. Monatsschr.* 84, 214-216
- Elmore R. G. (1989): Using GnRH, HCG, and anterior pituitary extracts in bovine hormonal therapy. *Vet. Med.*, 84, 214-216
- Elmore R. G., Bierschwal C. J., Youngquist R. S., Cantley T. C., Kesler D. J., Garverick H. A. (1975): Clinical responses of dairy cows with ovarian cysts after treatment with 10,000 I.U. HCG or 100 mcg GnRH. *Vet. Med. Small Anim. Clin.* 70 (11): 1346-1349

- Elmore R. G., Gaines J. D., Youngquist R. S., Garverick H. A. (1992): Bovine ovarian cystic degeneration. *Theriogenology Handbook B7*
- Enders A. C. (1965): A comparative study of the fine structure of the trophoblast in several hemochorial placentas. *J. Anat.* 116, 29-68
- Etherington W. G., Martin S. W., Dohoo I. R., Bosu W. T. K. (1985): Interrelationships between post partum events, hormonal therapy, reproductive abnormalities and reproductive performance in dairy cows: a path analysis. *Can. J. Comp. Med.* 49: 261-267
- Eulenberger K., Stubbe I., Böhme W., Liebaug E. (1987): Zur methaphylaktischen und therapeutischen Anwendung eines Depotoxytocin-Präparates im Puerperium des Rindes. *Monatsh.Vetmed.* 42: 738-742
- European Agency for the Evaluation of Medical Products (EMEA), Veterinary Medicines and Inspections (CVMP) (2001): Guidance on Statistical Principles for Veterinary Clinical Trials. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/ewp/081600en.pdf>
- Eysenck (1978): An exercise in mega-silliness. *American Psychologist.* 33, 517 zitiert aus D. Sharpe (1997)
- Falconer I. R. (1967): The use of calcium citrate in hypocalcemia. *Vet. Rec.,* 80 (21): 636
- Falke W. (1970): Praxiserfahrungen bei der Behandlung der Ovarialzysten des Rindes. *Monatsh. Veterinärmed.,* 25 (9): 337-339
- Farin P. W., Youngquist R. S., Parfet J. R., Garverick H. A. (1990): Diagnosis of luteal and follicular ovarian cysts in dairy cows by sector scan ultrasonography. *Theriogenology* 34, 633-642
- Farin P. W., Estill C. T. (1993): Infertility due to abnormalities of the ovaries in cattle. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.,* 9 (2): 291-308
- Farquhar C., Vail A. (2006): Pitfalls in systematic reviews. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 18 (4): 433-439

- Fathalla M. A., Geissinger H. D., Liptrap R. M. (1978): Effect of endometrial damage and prostaglandin F₂alpha on experimental cystic ovarian follicles in the cow. *Res. Vet. Sci.*, 25 (3): 269-279
- Fecteau K. A., Eiler H. (1996): Evaluation of injections of collagenase and oxytetracycline via the umbilical artery as treatment for retained placenta in cattle. *Am. J. Vet. Res.* 57 (4): 522-525
- Fenwick D. C. (1969 I): Parturient paresis (milk fever) of cows. I. The response to treatment and the effect of the duration of symptoms. *Aust. Vet. J.* 45 (3): 111-113
- Fenwick D. C. (1969 II): Parturient paresis (milk fever) of cows. II. The quantity of calcium solution used in treatment and changes in heart beat characteristics. *Aust. Vet. J.*, 45 (3): 114-117
- Fenwick D. C. (1990): The relationship between certain blood constituents in cows with milk fever and the response following treatment with calcium borogluconate solutions. *Aust. Vet. J.*, 67 (3): 102-104
- Fenwick D. C., Daniel R. C. W. (1992): The effects of hypocalcaemia due to a 4-hour infusion of Na₂EDTA solution on various blood and urine analytes in dairy cows and a comparison of these effects between cows with high and low erythrocyte potassium concentrations. *Br. Vet. J.* 148, 283-299
- Fenwick D. C. (1994): Limitations to the effectiveness of subcutaneous calcium solutions as a treatment for cows with milk fever. *Vet. Rec.* 134 (17): 446-448
- Feustel G. (1975): Beitrag zur Behandlung der Ovarialzysten beim Rind mit Choriogonadotropin suspendiert in öligem Progesteron. *Tierärztliche Umsch.* 30: 10, 515-516
- Fleischer P., Metzner M., Beyerbach M., Hoedemaker M., Klee W. (2001): The relationship between milk yield and the incidence of some diseases in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 84, 2025-2036
- Foltin E. (1959): Observations on bovine infertility in the Jordan valley. *Refuah vet.* 16, 193-138

- Fourichon C., Seegers H., Bareille N., Beaudeau F. (1999): Effects of disease on milk production in the dairy cow: a review. *Prev. Vet. Med.* 41 (1): 1-35
- Fourichon C., Seegers H., Malher X. (2000): Effect of disease on reproduction in the dairy cow: a meta-analysis. *Theriogenology* 53 (9): 1729-59
- Franz B., Eigendorf B., Eulenberger K., Berger G. (1979): Zur Frage der Wirksamkeit von Neo-Ergotin zur Tonisierung des Uterus postpartum beim Rind. *Monatsh.Vetmed.*, 34: 462-465
- Frazer G. S. (2005): A rational basis for therapy in the sick postpartum cow. *Vet. Clinic. North Am. Food Anim. Pract.*, 21 (2): 523-568
- Frei W., Grüter F. (1931): Zur Ätiologie der Eierstockzysten. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 73, 219-225
- Frerking H. (1977): Nachgeburtshaltung beim Rind. Abnahme oder konservative Behandlung unter Berücksichtigung der chemotherapeutischen Versorgung des Uterus und der puerperalen Endometritis. *Prakt.Tierarzt.*, 59 Colleg Vet. VIII. 31-33
- Fung H. P. (1984): The treatment of sterility cows with electrical acupuncture. *Proceed. 13th World Congr. Cattle, Durban 1984, Vol 2, 844 -846*
- Fung H. P. (1987): Le traitement de la stérilité par l'acupuncture électrique de la vache. *Rev. Acupuncture Vet.* (1987), No. 23-24, 16-19
- Fürstenberg A. (1989): Die Nachgeburtshaltung beim Rind - Vorkommen, Ursachen sowie die Auswirkungen auf die weitere Fruchtbarkeit. Dissertation <http://library.vetmed.fu-berlin.de/ResourceList/details/50241>
- Fürstenberg A., Busch W., Fürstenberg L., Münchow H. (1990): Untersuchungen zur Ätiologie der Retentio Secundinarum beim Rind. *Mh. Vet. Med.* 45, 493-496
- Galandi D., Antes G. (2000): Die Cochrane Collaboration. In: Kunz R, Ollenschläger G, Raspe H, Jonitz G, Kolkmann F, (eds). *Lehrbuch Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis.* Hans-Neuffer-Stiftung, Deutscher Ärzte Verlag, 98-106
- Garm O. (1949): A study of bovine nymphomania. *Acta endocrinol.* 2, Suppl. 3, 1-144

- Garverick H. A., Kesler D. J., Cantley T. C., Elmore R. G., Youngquist R. S., Bierschwal C. J. (1976): Hormone response of dairy cows with ovarian cysts after treatment with HCG or GnRH. *Theriogenology*, 6, 413-421
- Gasse H., Peukert-Adam Ina, Schwarz R. (1984): Zur Ultrastruktur der Luteinzellen von Follikel-Lutein. Zysten des Rindes. *Zuchthygiene* 19, 74-82
- Geck H. (1987): Zum Ovarialzystensyndrom des Rindes unter besondere Berücksichtigung der postpartalen Zystenbildung. Gießen, Univ., Fachber. Veterinärmed., Diss.
- Geiler B. (1987): Das Festliegen des Rindes-Athiologie, Diagnose, Therapie. *Lohmann Information.*, Mai-Juni, 7-10; 8 tab.; 13 ref.
- Geiser S., Siegenthaler H. P., Martig J. (1995): Effectiveness of local treatment using a PVP-iodine compound for retained placenta in cows. *Berl Münch. Tierärztl. Wochenschr.* 108 (7): 264-268
- Gelfert C. C., Staufenbiel R. (1998): Sachgerechte Entnahme und Behandlung von Blutproben zur Sicherung zuverlässiger Ergebnisse in der Diagnose von Stoffwechselerkrankungen beim Rind. *Prakt. Tierarzt* 79: 640-650
- Gelfert C. C., Dallmeyer M., Staufenbiel R. (2004): Effekte einer zusätzlichen oralen Phosphorgabe auf den Behandlungserfolg peripartal festliegender Milchkühe. *Prakt. Tierarzt*, 85, 116-124
- Gelfert C. C., Alpers I., Dallmeyer M., Decker M., Hüting A., Lesch S., Baumgartner W., Staufenbiel R. (2007): Factors affecting the success rate of treatment of recumbent dairy cows suffering from hypocalcaemia. *Journal Vet. Med. A Physiol. Pathol. Clin. Med.*, 54 (4): 191-198
- Gibbons R. A. (1967): Injectable bound Ca for milk fever. *Vet. Rec.*, 81 (22): Suppl. 12: 3-4
- Glaser S., Dahms S., Röhmel J., Weiß H. et al. (2001): Statistische Grundlagen von "Good Clinical Practice" in der Veterinärmedizin – ein Positionspaper zur Planung, Durchführung und Auswertung empirischer Untersuchungen. *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.* 109: 68-72

- Glatzel P., Schallenberger E. (1990): Klinische und endokrinologische Untersuchungen zur Ovarfunktion von Rindern mit Fruchtbarkeitsstörungen. Berl-Münch. Tierärztl. Wschr., 103, 202-206
- Glatzel P. (1992): Zur Problematik des zystischen Ringerovars: Morphologische, sonografische und endokrinologische Untersuchungen. Tierärztl. Umschau 47, 72-76
- Glock H. (1969): Die Karunkelexstirpation beim Rind und deren Nachbehandlung. Tierärztl. Umsch., 24: 29-34
- Glock H. (1985): Das gestörte Puerperium beim Rind mit besonderer Berücksichtigung der Indikation zur Karunkelexstirpation. Der prakt. Tierarzt, 4: 301-307
- Glock H. (1996): Die Karunkelexstirpation beim Rind- Nachbehandlung und Anwendung eines Zervixdilators. Tierärztl. Praxis. 24 (2): 103-107
- Gloor H. F. (1965): Zur Therapie der Retentio secundinarum. Schweiz. Arch. Tierheilkd. 107: 319-329
- Goff J. P., Horst R. L., Reinhardt T. A. (1987): The pathophysiology and prevention of milk fever. Vet Med. 82 (9): 943-950
- Goff J. P., Horst R. L. (1993): Oral administration of calcium salts for treatment of hypocalcemia in cattle. J. Dairy Sci. 76 (1): 101-108
- Goff J. P., Horst R. L. (1994): Calcium salts for treating hypocalcemia: carrier effects, acid-base balance, and oral versus rectal administration. J. Dairy Sci. 77 (5): 1451-1456
- Goff J. P., Horst, R. L. (1997): Effects of the addition of potassium or sodium, but not calcium, to prepartum rations on milk fever in dairy cows. J. Dairy Sci. 80, 176-186
- Goff J. P. (1999): Treatment of calcium, phosphorus, and magnesium balance disorders. Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract., 15 (3): 619-639

- Goff, J. P. (2000): Pathophysiology of calcium and phosphorous disorders. *Vet. Clin. N. Am. Food Animal Practice* 16: 319-337
- Goshen T., Sphigel N. Y. (2006): Evaluation of intrauterine antibiotic treatment of clinical metritis and retained fetal membranes in dairy cows. *Theriogenology*, 66 (9): 2210-2218
- Gottwald W. (1966): Über Therapieversuche bei Ovarialzysten des Rindes mit einem homöopathischen Medikament. *Tierärztl. Umsch.* 21, 580-581
- Gould C. M., Gould A. C., Gray D. T. (1961): The treatment of retained placenta in the bovine animal. *Vet. Rec.*, 73: 335-357
- Greenhalgh T. (2003): Einführung in die Evidence-based Medicine. Kritische Beurteilung klinischer Studien als Basis einer rationalen Medizin. 2. Auflage, Verlag Hans Huber, Bern. ISBN 3-456-83926-X
- Greiff W. (1976): Therapeutische Möglichkeiten in der Sterilitätsbekämpfung durch biologische bzw. homöopathische Präparate. *Prakt. Tierarzt* 57, 224-232
- Greiff W. (1977): Homöopathische Sterilitätsbekämpfung insbesondere Zystenbildung am Ovar. *Prakt. Tierarzt*, 58: 567-572
- Gröhn Y. T., Erb H. N., McCulloch C. E., Saloniemi H. S. (1990): Epidemiology of reproductive disorders in dairy cattle: Associations among host characteristics, disease and production. *Prev. Vet. Med.* 8, 25-39
- Gross T.S., Williams W.F., Moreland T.W. (1986): Prevention of the retained fetal membrane syndrome (retained placenta) during induced calving in dairy cattle. *Theriogenology* 26, 365-370
- Gross T. S., Williams W. F., Manspeaker J. E., Lewis G. S., Russek-Cohen E. (1987): Bovine placental prostaglandin synthesis in vitro as it relates to placental separation. *Prostaglandins* 34 (6), 903-917
- Gross und Williams (1988 I): Bovine placental prostaglandin synthesis: principal cell synthesis as modulated by the binucleated cell. *Biology of Reproduction* 38, 1027-1034

- Gross und Williams (1988 II): In vitro steroid synthesis by the placenta of cows in late gestation and at partuition. J. Reprod. and Fertility 83, 565-573
- Gross T. S., Williams W. F., Russek-Cohen E. (1991): Cellular changes in the peripartum bovine fetal placenta related to placental separation. Placenta 12, 27-35
- Grossens J. M. M, Hermans K. H. (1963): Behandlung von Zyklusstörungen beim Rind mit Nymfalon. Tijdschr. Diergeneesk., 20, 1294-1297
- Grosser (1927): Frühentwicklung, Eihautbildung und Placentation des Menschen und der Säugetiere. Bergmann, München
- Grötzner E. (1975): Das Verhalten ausgewählter Serumparameter festliegender Kühe vor und nach konventioneller Therapie sowie in Verbindung mit einem Leberschutzpräparat. Praktischer Tierarzt., 56: 12, 742-744; 747-751
- Gründer H. D. (1985): Rezidivprophylaxe und Vorbeuge hypokalzämischer Gebärparese des Rindes. Tierärztl. Umschau 40, 166-168
- Grunert E., Marx F., Woelke G. (1968): Follikle-Theka-Zysten des Rindes und ihre Behandlung mit Gestafortin. Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. 75 (1): 11-13
- Grunert E. (1969): Gelbkörperzysten beim Rind und ihre Bedeutung als Sterilitätsfaktor. Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. 76 (23): 668-672
- Grunert E. (1972): Ätiologie der Ovarialzysten bei den Haustieren. Proceed. 7th Int. Congr. Anim. Reprod. Artif. Insem., München, Bd. 1, 287-294
- Grunert E., Müller-Schlosser F., Ahlers D. (1973): Beitrag zur Behandlung von Ovarialzysten des Rindes mit einem synthetischen LH/FSH-Releasing-Hormon. Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. 80 (20): 469-471
- Grunert E. (1974): Möglichkeiten und Grenzen der Hormontherapie bei weiblichen Haustieren mit der Berücksichtigung des Fruchtbarkeitsgeschehens. Tierärztl. Praxis, 2 (2): 125-135
- Grunert E., Ahlers D. (1974): Die Therapie der Eierstockzysten aus kritischer Sicht. Prakt. Tierarzt, 55, Colleg. Vet., 43-47

- Grunert E., Hoffmann B., Ahlers D. (1974): Klinische und hormonanalytische Untersuchungen bei Kühen mit Ovarialzysten vor und nach Gonadotropin-Releasinghormon-Verabreichung. Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. 81 (16): 386-388
- Grunert E., Schwarz R., Schulte B. (1978): Untersuchungen zur Therapie der Ovarialzysten des Rindes mit Gonagestrol. Prakt. Tierarzt 60, Colleg. Vet., 19-22
- Grunert E. (1980 I): Zur Follikel-Lutein-Zyste des Rindes. Tierärztl. Umsch. 35, 483-484
- Grunert E. (1980 II): Zur Problematik der rektalen Ovarikontrolle beim Rind. Prakt. Tierarzt 60, Colleg. Vet. (1978), 13-18
- Grunert E. (1983): Ätiologie, Pathogenese und Therapie der Nachgeburtshaltung beim Rind. Wiener Tierärztl. Mschr. 70, 230-235
- Grunert E. (1984 I): Placental separation/retention in the bovine. Proceedings of the 10th international congress on animal reproduction and artificial insemination. Urbana Champaign. 10. bis 14. Juni, Vol. IV. XI 17-23
- Grunert E. (1984 II): Zur Problematik der Nachgeburtshaltung beim Rind. Collegium veterinarium XV, 125-129
- Grunert E., Andresen P. (1984): Postpartale Stadien. Puerperium. In: E. Grunert (Hrsg): Buiatrik, 4. Aufl., Verlag M. und H. Schaper, Hannover, Bd. 1, 168-169
- Grunert E. (1985): Zur Problematik polyfaktorieller Krankheitsgeschehen dargestellt am Beispiel der Retentio Secundinarum des Rindes. Schweizer Arch. Tierheilk., 127: 689-705
- Grunert E., Schallenberger E., Quack M., Grunert D., Karg H. (1985): Die Anwendung des Milchprogesterontests zur Überprüfung klinischer Diagnosen sowie zur Kontrolle der Effektivität tierärztlicher Maßnahmen in der Sterilitätspraxis beim Rind. Tierärztl. Umschau 40, 639-651
- Grunert E., Grunert D. (1990): Zur Problematik des Erfolgs der Nachgeburtshaltung beim Rind. Tierärztliches Gutachten. Tierärztl. Praxis 18 (5): 473-476

- Grunert E., Völker R., Schams D., Schallenberger E. (1992): Gonadotropin release and course of diseases after administration of a GnRH-analog in cattle with follicular-thecal cysts. *Tierärztl. Praxis* 20 (2): 141-144
- Grunert E. (1993): Das normale Puerperium. In: Grunert E., Arbeiter K. (Hrsg.): *Tiergeburthilfe*. 4. Auflage. Paul Parey Verlag, Berlin und Hamburg, 105-109
- Grunert E., Andresen P. (1996): Festliegen vor, während und nach der Abkalbung. In: Grunert E. *Buiatrik*. Bd. 1, Euterkrankheiten, Geburtshilfe und Gynäkologie. 5. überarbeitete und erweit. Aufl., Verlag M. und H. Schaper, Hannover, 186-190
- Grunert E., Zerbe H. (1997): Diagnose und Therapie der Follikel-Luteinzysten des Rindes. *Prakt. Tierarzt* 78, *Colleg. Vet.* XXVII (1997), 92-96
- Grunert E. und Berchthold (1999): Die gynäkologische Untersuchung. Rektale Untersuchung. In: E. Grunert und A. de Kruif (Hrsg.): *Grunert / Berchthold: Fertilitätsstörungen beim weiblichen Rind*. 3. Aufl., Parey Buchverlag, Berlin, Wien, 35-50
- Grunert E. (1999): Ovarielle Dysfunktionen. Ovarialzysten. In: E. Grunert, A. de Kruif (Hrsg.) *Grunert / Berchthold: Fertilitätsstörungen beim weiblichen Rind*. 3. Aufl., Parey Buchverlag, Berlin, Wien, 119-135
- Gruss V. (1975): Behandlungsergebnisse bei Ovarialzysten der Rinder nach Applikation von Choriongonadotropin und/oder oral verabreichten Gestagen in Kombination mit Vitaminen. *Tierärztl. Umsch.* 30, 605-609
- Gundling N., Drews S., Hoedemaker M. (2009): Comparison of two different programmes of Ovulation Synchronisation in the treatment of Ovarian Cysts in Cows. *Reprod. Domest. Anim.* (Epub ahead of print) *Reprod. Dom. Anim.* doi: 10.1111/j.1439-0531.2009.01342.x ISSN 0936-6768
- Gunnik J. W. (1984): Retained placenta and leucocytic activity. *Vet Quarterly*, 6: 49-51
- Günzler O. (1962): Zur Pathogenese und Therapie der Ovarialzyste des Rindes. *Tierärztl. Umsch.* 17, 378-384

- Günzler O., Huber E. (1962): Einsatz von Hormonen und Therapie der Sterilität des Rindes. Schweizer Arch. Tierheilk.: 611-623
- Günzler O. (1964): Zur Problematik und Methodik der Behandlung der Ovarialzyste des Rindes. Vet. Med. Nachrichten, 22-25
- Günzler O., Jöchle W. (1973): Zur Gestagen-Anwendung in der Unfruchtbarkeitsbekämpfung beim Rind (Sammlung ungewöhnlicher Fallberichte: klinischer Bericht No. 1). Zuchthygiene 8, 171-17
- Günzler O., Fastner S., Huber E. (1977): Versuche zur Beeinflussung sog. Luteinzysten beim Rind mit dem Prostaglandinanalogue Estrumate. Tierärztl. Umsch., 32, 466-472
- Günzler O., Jöchle W. (1977): Zur kombinierten Hormonanwendung in der Unfruchtbarkeitsbekämpfung beim Rind. Zuchthygiene 12, 109-112
- Günzler O., Schallenberger E. (1980): The treatment of ovarian cysts in cattle with prostaglandins – possibilities and limitations. Acta Vet. Scand. 77, Suppl., 327-341
- Gustafsson B. K., Wheaton J. E., Afiefy M. M. (1980): Diphenylethylene derivatives for induction of estrus and LH release in sheep and cattle. Proceed. 9th Int. Congr. Anim. Reprod. Artif. Insem., Madrid 1980, Vol.4, 148-151
- Gustafsson B. K. (1984): Therapeutic strategies involving antimicrobial treatment of the uterus of large animals. J. Am. Vet. Med. Assoc. 185, 1194-1198
- Guyatt G. H., Sackett D. L., Cook D. J. for the Evidence-Based Medicine Working Group (1993): User's Guides to the Medical Literature II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? J.A.M.A.; 270 (21): 2598-2601
- Guyatt G. H., Sackett D. L., Cook D. J. for the Evidence-Based Medicine Working Group (1994): User's Guides to the Medical Literature II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients? J.A.M.A. 271 (1): 59-63

- Guyatt G. H., Sackett D. L., Sinclair J. C. for the Evidence-based Working Group (1995): Users Guide to the medical literature. IX: A method for grading health care recommendations. *Journal of the American Medical Association* (274): 1800-1804
- Hafez E. S. E. (1993): Folliculogenesis, egg maturation and ovulation. In: E.S.E. Hafez (edit.) *Reproduction in farm animals*. 6. Aufl., Lea and Febiger, Philadelphia, 114-143
- Hallgren W. (1955): Studies on Parturient Paresis in Dairy Cows. *Nord. Vet. Med.*, 7: 433-463
- Hallgren W., Carlström G., Jönsson (1959): Studien über die Gebärparese beim Rind. *Norsk Veterinaertidsskrift.*, Band 2: 217-249
- Hallgren W. (1963): Das Problem Gebärparese. *Wien. Tierärztl. Mschr.*, 50: 965-971
- Hallgren W. (1965): Gebärparese: Begriff, Name, Behandlung, Verhütung. *Wien. Tierärztl. Monatsschr.* 52 (5): 359-369
- Hapke H. J. (1974): Akute Störwirkungen der Kalziumtherapie bei Rindern. *Tierärztl. Praxis* 2, 257-262
- Hardy B. D. (1980): Milk fever control. *Vet. Rec.* 107 (18): 431-432
- Hatch R. D., Brodie B. O., Thurmon J. C., Erwin B. G. (1968): A clinical survey of retained fetal membranes and metritis in dairy cows. *Vet. Med. Small. Anim. Clin.* 63 (6): 607-610
- Hatler T. B., Hayes S. H., Anderson L. H., Silvia W. J. (2006): Effect of a single injection of progesterone on ovarian follicular cysts in lactating dairy cows. *Vet. Journal*: 329-333
- Haubrich W. R. (1955): Bovine sterility. *Cornell Vet.* 45, 304-315
- Haubrich W. R. (1969): What do we know about cystic ovaries in cattle? *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 154 (10): 1182-1183

- Heidrich H. J., Graebner R. (1957): Beitrag zur Therapie der Retentio secundinarum und der Prophylaxe puerperaler Uterusinfektionen beim Rind mit den Unguforte-PBS-Uteruskapseln Heyl. *Der praktische Tierarzt* 6,158-160
- Heidrich H. J., Fiebiger K. (1970): Comparative studies in the treatment of bovine ovarian cysts using intracystic and intraperitoneal injections of gonadotropin. *Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr.* 83 (11): 204-205
- Heidrich H. J., Strobel K. (1971): Therapeutic trials in bovine ovarian cysts using intraperitoneal injections of chorionic gonadotropine (PU 5000-SELECTAVET) in varying dosage. *Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr.* 84 (9): 174-176
- Heidrich H. J., Weinzierl K. (1972): Behandlungsversuche bei Ovarialzysten des Rindes durch intraperitoneale Injektion einer Choriongonadotropin-Progesteron-Kombination (Gonagestrol-VEMIE). *Tierärztl. Umsch.*, 27: 108-110
- Heinen H. (1975): Anwendung von Amynin bei Stoffwechselerkrankungen von Hochleistungskühen in der tierärztlichen Praxis. *Tierärztl. Umschau.* 30: No.1, 22-24
- Heinonen M., Heinonen K. (1989): Retained Placenta in cattle: the effect of treatment or non-treatment on puerperal diseases and subsequent fertility. *Acta vet. Scand.*, 30, 425-429
- Hemsley L. A. (1957): Some observations on Milk fever. *Vet. Rec.*, 69; 464
Zusammenfassung in: *Der praktische TA* 10/1957, S. 306
- Hering E. (1842): *Spezielle Pathologie und Therapie für Tierärzte.* Verlag Ebner und Seubert, Stuttgart, 555-557
- Hernandez J., Risco C. A., Elliot J. B. (1999): Effects of administration of a chloridigel on bloodmineral concentrations, parturient disorders, reproductive performance and milk production of cows with retained fetal membranes. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 215 (1): 72-76
- Hernandez-Ledezma J. J., Garverick H. A., Elmore R. G., Brown E. M., Kesler D. J. (1982): GnRH treatment of dairy cows with ovarian cysts. III. Steroids in ovarian follicular fluid and ovarian cyst fluid. *Theriogenology*, 17, 697-707

- Herschler R. C., Lawrence J. R. (1984): A prostaglandin analogue for therapy of retained placenta. *Vet. Med.* 79, 822-825
- Hetzel H. (1940): Die Unfruchtbarkeit der Haussäugetiere. Gustav Fischer Verlag, Jena, 245-302
- Heuwieser und Grunert (1987): Steroid hormone profile in the afterbirth expulsion period of cattle. *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.* 7, 94 (5), 311-314
- Hickey G. J., White M. E., Wickenden R. P., Armstrong D. A. (1984): Effects of oxytocin on placental retention following dystocia. *Vet Rec.* 114 (8): 189-190
- Higgins R. J., Anderson W. S. (1983): Fat cow syndrome in a British dairy herd. *Vet. Rec.* 113, 461-463
- Hillman D. (1967): Low-calcium concept of milk fever control (a brief review). *Vet. Med. Small. Anim. Clin.* 62 (4): 373-374
- Hofmann W., Lanz E. (1961): Zur Klinik und Therapie von Festliegen nach der Geburt, Gebärpause und Geburtstetanie bei Kühen. *Wiener Tierärztl. Monatsschrift* 18-20
- Hofman W. (1971): Über das Festliegen der Rinder. *Die blauen Hefte für den Tierarzt* 47: 305-308
- Hofmann W., El-Amrousi S. (1971): Untersuchungen über das Festliegen des Rindes. 5. Mitteilung (Schluß): Versuch einer medikamentösen Beeinflussung der Hypophosphorämie und des Festliegens bei atypischer Gebärpause. *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.* 78 (5): 156-159
- Hoffmann B., Hamburger E. (1973): Radioimmunologische Bestimmung von Progesteron, Beziehungen zur Gelbkörperfunktion und Milchfettkonzentration. *Zuchthygiene* 8: 154-162
- Hoffmann B., Weiss C. (1992): Diagnostik und Therapie von Ovarialzysten-spezifische veterinärmedizinische Aspekte. *Fertilität*, 8, 21-26
- Hofmann W. (1992): Hypocalcämische Gebärpause, Milchfieber, Kalbfieber, Gebärkoma (Paresis puerperalis hypocalcaemica, parturient paresis). In:

- Hofmann W., Rinderkrankheiten. Band 1. Innere und chirurgische Erkrankungen. Eugen Ulmer Verlag, Stuttgart, 290-316
- Hoffman und Wooding (1993): Giant and binucleate trophoblast cells of mammals. *The Journal of Experimental Zoology*, 266, 559-577
- Hoffmann B (1993): Endokrinologie der Hochträchtigkeit, während des Partus und im Puerperium. In: Grunert E. und Arbeiter K. (Hrsg.): Richter J. und Götze R. Tiergeburtshilfe, 4. Aufl., Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg, 111-122
- Holmes M., Cockcroft P. (2004): Evidence-based veterinary medicine. 1. Why it is important and what skills are needed? *In Practice* 26 (1): 28-33
- Holt L. C., Whittier L. D., Gwadzdauskas F. C., Winson W. E. (1989): Early post partum reproductive profiles in Holstein Cows with retained placenta and uterine discharges. *J. Dairy Sci.* 72, 533-539
- Hooijer G. A., Frankena K., Valks M. M., Schuring M. (1999): Treatment of cystic ovarian disease in dairy cows with gonadotrophin-releasing hormone: a field study. *Vet Q.* 21 (1): 33-37
- Hooijer G. A., van Oijen M. A., Frankena K., Valks M. M. (2001): Fertility parameters of dairy cows with cystic ovarian disease after treatment with gonadotrophin-releasing hormone. *Vet. Rec.* 149 (13): 383-386
- Hooijer G. A., van Oijen M. A., Frankena K., Noordhuizen J. P. (2005): Influence of negative energy balance on the reproductive performance after treatment of cystic ovarian disease with gonadotrophin-releasing hormone in dairy cows. *J. Vet. Med. A Physiol. Pathol. Clin. Med.* 52 (6): 298-304
- Horst R. L. (1994): Calcium and vitamin D metabolism in the dairy cow. *J. Dairy Sci.* 77, 1936-1951
- Horstmann G., Grunert E., Schwarz R. (1975): Makro- und mikroskopische Untersuchungen über den Einfluß eines synthetischen Gonadotropin-Releasing-Hormons auf großzystisch entartete Eierstöcke des Rindes. *Zuchthygiene* 10, 97-108

- Hospes R., Wehrend A., Bostedt H. (2002): Differenzierung des atypischen Festliegens beim Rind und neue therapeutische Konzepte. 2. Leipziger Tierärzte Kongress, Leipzig 17. –19. 01. 2002, 284-287
- Hospes R. (2003): Klinische und biochemische Befunde bei gebärparetischen Kühen. ATF-Fortbildung Reproduktionsmedizin Rind. Modul 3: Internistische und chirurgische Probleme beim Rind. 8.-9.2.2003 in Giessen, 8-10
- Houe H., Ostergaard S., Thilsing-Hansen T., Jorgensen R. J., Larsen T., Sorensen J. T., Agger J. F., Blom J. Y. (2001): Milk fever and subclinical hypocalcaemia- an evaluation of parameters on incidence risk, diagnosis, risk factors and biological effects as input for a decision support system for disease control. Acta Vet. Scand. 42, 1-29
- Hove K. (1986): Cyclic changes in plasma calcium and the calcium homeostatic endocrine system of the postparturient dairy cow. J. Dairy Sci. 69, 2072-2082
- Huang Y. D., Dobson H., Fitzpatrick R. J. (1986): Plasmahormone response after accupuncture treatment of bovine subfertility. Anim. Reprod. Sci., 11, 173-180
- Hügel U. , Humke R. (1979): Praxisversuche über die Behandlung von Ovarialzysten des Rindes mit LH-releasing Hormonen. I. Mitteilung: Wirkungsvergleich zwischen LH-RH und einem hochwirksamen Analogon. Tierärztl. Umsch., 34, 562-565
- Humke R., Hügel U. (1979): Praxisversuche über die Behandlung von Ovarialzysten des Rindes mit LH-releasing Hormonen. II. Mitteilung: Der Einfluß der manuellen Sprengung der Zysten auf den Behandlungserfolg u Konzeptionsergebnisse nach Spontanbesamung. Tierärztl. Umsch., 34, 615-621
- Humke R. (1976): Die Behandlung ovariell bedingter Fertilitätsstörungen des Rindes mit dem LH-FSH-Releasinghormon. Ergebnisse klinischer Prüfungen. Zuchthygiene 11, 130
- Humke R. (1980): Über die Anwendung des Prostaglandin F2alpha Analogon Iliren beim Rind. Blaue Hefte Tierarzt 61, 15-24
- Hundschell C. (1978): Untersuchungen zum Hormongehalt bei Follikelzysten (Follikel-Theka- und Follikel-Lutein-Zysten) im Blut und in der Zystenflüssigkeit

sowie zum Auftreten von zyklischen Vorgängen an den Ovarien beim Bestehen von Follikelzysten beim Rind. München, Univ., Fachber. Tiermed. , Diss.

Hunt E., Blackwelder J. T. (2002): Bovine parturient paresis (milk fever, hypocalcaemia). In: Bradford P. Smith, Large animal internal medicine, 1. Auflage, Mosby, Inc., 1248-1254

Ijaz A., Fahning M. L., Zemjanis R. (1987): Treatment and control of cystic ovarian disease in dairy cattle: a review. Br. Vet. J. 143, 226-237

Imori T., Nakama S., Muryama K., Onodera T., Kojima S., Yada S., Saito C. (1963): Application of an ovine anterior pituitary extract preparation to ovarian cyst in dairy cows. Jap. Vet. Med. Assoc. 16, 60-63

Ineniwa M., Kawaguchi M. (1973): Experimental treatment of ovarian follicular cyst in dairy cows with FSH preparation inducing ovulation. Jap. Vet. Med. Assoc. 26, 599-603

Ingarden J., Balcerek R. S. (1995): Die Anwendung von Carazolol bei der Behandlung von Retentio Secundinarum bei Kühen. Prakt. Tierarzt, 76: 1078-1081

Inger E. (1964): Über die Versuche einer Substitutionstherapie bei nymphomanen Kühen (Ovarialzysten) mit einem synthetischen Gestagen. Tierärztl. Umsch. 19, 560-563

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (1998): ICH Harmonised Tripartite Guideline. Ethic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data. E5 (R1): [http:// ich.org/LOB/media/MEDIA481.pdf](http://ich.org/LOB/media/MEDIA481.pdf)

International Cooperation on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (VICH) (2000): VICH GL 9, Good Clinical Practice. - WWW-Dokument. URL <http://www.fda.gov/cvm/Guidance/guide85.PDF>

Iseli R. (1958): Eine neue Hormontherapie in der Sterilitätsbekämpfung. Tierärztl. Umsch., 16-18

- ISIS-4 Collaborative Group (1995): A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate and intravenous magnesiumsulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 345 (8951): 669-85; zitiert aus Sharpe (1997)
- Iwakuma A., Suzuki Y., Haneishi T., Kajisa M., Mamimura S. (2008): Efficacy of intravaginal progesterone administration combined with prostaglandin F2alpha for cystic ovarian disease in Japanese Black cows. *J. Vet. Med. Sci.* 70 (10): 1077-1083
- Jasko D. J., Erb H. N., White M. E., Smith R. D. (1984): Prostaglandin treatment and subsequent cystic ovarian disease in Holstein cows. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 185 (2): 212-213
- Jaskowski J. M. (1999): Behandlung ausgewählter Störungen der Peripartalperiode beim Rind unter Berücksichtigung der Antihomotoxischen Präparate. *Biol. Tiermed.* 16, 128-132
- Jeffcoate I. A., Ayliffe T. R. (1995): An ultrasonographic study of bovine cystic ovarian disease and its treatment. *Vet. Rec.* 136 (16): 406-410
- Johnson A. D., Ulberg L. C. (1967): Influence of exogenous progesterone on follicular cysts in dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 50 (5): 758-761
- Joosten I., Stelwagen J., Dijkhuizen A. A. (1988): Economic and reproductive consequences of retained placenta in dairy cattle. *Vet Rec*, 9; 123 (2), 53-57
- Jorgensen N. A. (1974): Combating milk fever. *J. Dairy Sci.* 57 (8): 933-44
- Jou P., Buckrell B. C., Liptrap R. M., Summerlee A. J., Johnson W. H. (1999): Evaluation of the effect of GnRH on follicular ovarian cysts in dairy cows using transrectal ultrasonography. *Theriogenology* 52 (5): 923-937
- Jubb K. V., McEntee K. (1955): Observation on the bovine pituitary gland. II. Architecture and cytology with special reference to basophil cell function. *Cornell Vet.* 45, 593-641
- Jüni P., Altman D. G., Egger M. (2001): Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials. *British Med. Journal.* 323 (7303): 42-46

- Kaemmerer K. (1964): Remarks to the question of the intraovarian injection therapy. Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. 71 (18): 477-478
- Kähn W. (1991): Atlas und Lehrbuch der Ultraschalldiagnostik: gynäkologische Untersuchung und Reproduktion. Verlag Schlütersche, Hannover, 95–109
- Kaiser (1950): Zum Artikel: Über die Spätabnahme der Nachgeburt bei der Kuh. D.T.W., H.19/20: 149-150
- Kalchreuter S. (1985): Blutuntersuchung beim Rind - ein Beitrag zur ätiologischen Diagnosestellung in Problembeständen. Tierärztl. Umschau 40, 382-389
- Kaneko, K., Kawakami M., Miyoschi M., Abukawa T., Yamanaka S., Mochizuki M., Yoshihara S. (1998): Differential diagnosis and prognosis of ovarian follicular cysty in dairy cows based on estrous signs and rectal examinations. J. Jap. Vet. Med. Assoc. 51, 183-186
- Karg H., Schams D., Hoffmann B., Claus R (1979): Neue Erkenntnisse der Endokrinologie der Fortpflanzung. Prakt. Tierarzt 60: 561- 572
- Kasari T. R., Fuller D. T., Wideman D., Jaques J. T., Slay L., Lee J. (1996): Bovine cystic ovarian disease and the role norgestomet can play in its treatment. Vet. Med., 91, 156-162
- Katcher B. S. (2006): MEDLINE a guide to effective searching in PubMed & other interfaces. San Francisco: Ashbury Press. - ISBN: 0967344514
- Kathiresan D., Devanathan T. G., Pattabiraman S. R., Quayam S. A. (1990): Effect of GnRH and PGF_{2α} treatment of follicular cyst in cross bred cows. Indian Vet. J. 67, 964–966
- Kato T., Ogino J., Ishii S., Kawaguchi M., Sekine H., Imamichi T. (1967): Effects of intravenous injection of FSH on ovarian follicular cysts in dairy cows. Jap. J. Anim. Reprod. 22, 23–27
- Kawate N., Yamada H., Suga T., Inaba T., Mori J. (1997): Induction of luteinizing hormone surge by pulsatile administration of gonadotropin-releasing hormone analogue in cows with follicular cysts. J. Vet. Med. Sci., 59 (6): 463-466

- Keene B. W. (2000): Towards evidence-based veterinary medicine. *J. Vet. Intern. Med.* 14 (2): 118-119
- Keller E. (1963): Einige Fragen zum Thema: Therapie der Ovarialzysten bei Kühen mit Choriongonadotropin-Präparaten. *Tierärztl. Umsch.*, 601-602
- Kelton D. F., White M. E., Hodges R. J., Guard C. L., Powers P. M., Dinsmore R. P., Stehman S. M., Hilman R. B., Yodder S. S. (1989): The relationship among palpator experience, milk progesterone concentrations and estrus and fertility in cows with palpable corpus lutea treated with cloprostenol. *Cornell Vet.* 78, 105-112
- Kern O. (1962): Über ein neues Instrument zur intrazystösen Injektion. *Der prakt. TA* 175-177
- Kesler, D. J. (1977): Endocrine and ovarian responses and reproductive performance in dairy cows following GnRH treatment during the early postpartum period and following GnRH and/or PGF_{2α} in cows with ovarian cysts. Columbia, Univ. of Missouri, Ph.D. Ref. in: *Diss. Abstr. Int.*, B 38, 4666 B - 4667 B
- Kesler D. J., Garverick H. A., Caudle A. B., Bierschwal C. J., Elmore R. G., Youngquist R. S. (1978): Clinical and endocrine responses of dairy cows with ovarian cysts to GnRH and PGF_{2α}. *J. Anim. Sci.* 46 (3): 719-725
- Kesler D. J., Garverick H. A., Caudle A. B., Elmore R. G., Youngquist R. S., Bierschwal C. J. (1980): Reproductive hormones and ovarian changes in cows with ovarian cysts. *J. Dairy Sci.* 63, 166–170
- Kesler D. J., Elmore R. G., Brown E. M., Garverick H. A. (1981): GnRH treatment of dairy cows with ovarian cysts. I. Gross ovarian morphology and endocrinology. *Theriogenology*, 16, 207-217
- Kesler D. J., Garverick H. A. (1982): Ovarian cysts in dairy cattle: a review. *J. Anim. Sci.* 55, 1147–1159
- Khan K. S., Kleijnen J. (2001): Selection of Studies. In: NHS Centre for Reviews and Dissemination (Hrsg): *Undertaking Systematic Reviews of Research on Effectiveness*, CRD's Guidance for those Carrying Out or commissioning

Reviews, CRD Report Number Number 4 (2nd Edition) York: The Universty of York: 1-20

Kharche K. G., Pandey S. K., Pandey R. K. (1983): Incidence and treatment of cystic ovarian syndrome in cows. *Livestock-Adviser*. 8: 9, 51-55

Kim S., Kengaku K., Tanaka T., Kamomae H. (2004): The therapeutic effects of a progesterone-releasing intravaginal device (PRID) with attached estradiol capsule on ovarian quiescence and cystic ovarian disease in postpartum dairy cows. *J Reprod Dev*. 50 (3): 341-348

Kim I. H., Suh G. H., Kim U. H., Kang H. G. (2006): A CIDR-based timed AI protocol can be effectively used for dairy cows with follicular cysts. *Anim Reprod Sci*. 95 (3-4): 206-213

Kim I. H., Kim U. H. (2007): Comparison of the effect of estradiol benzoate plus progesterone and GnRH on the follicular wave emergence and subsequent follicular development in CIDR-treated, lactating dairy cows with follicular cysts. *Anim. Reprod. Sci*. 98 (3-4): 197-203

Kitching A., Sackett D., Yusuf S. (1998): Approaches to evaluate evidence. In: Yusuf S., Cairns J., Camm J., Fallen E., Gersh B. (Hrsg): *Evidence Based Cardiology* London: B.M.J. Publishing Group: 13-19

Kittok R. J., Britt J. H., Convey E. M. (1972): Effect of GnRH on LH and progesterone in cystic cows. *J. Anim. Sci*. 35, 1120

Kittok R. J., Britt J. H., Convey E. M. (1973): Endocrine response after GnRH in luteal phase cows and cows with ovarian follicular cysts. *J. Anim. Sci*. 37, 985–989

Kittok R. J., Britt J. H., Edgerton L. A. (1974): Serum steroids after gonadotropin treatment in cows with ovarian follicular cysts. *Am. J. Vet. Res*. 35 (12): 1575-1576

Kleine-Kreutzmann A. (1969): Behandlungsversuche bei Eierstockzysten des Rindes mit Chorioman compositum und Dexamethason-21-isonicotinat unter Berücksichtigung der Milchleistung. Hannover, tierärztl. Hochsch., Diss.

- Klisch K, Hecht W., Pfarrer C., Schuler G., Hoffman B., Leiser R. (1999 I): DNA content and ploidy level of bovine placentomal trophoblast giant cells. *Placenta* 20, 451-458
- Klisch K., Pfarrer C., Schuler G., Hoffmann B., Leiser R. (1999 II): Tripolar acytocinetic mitosis and formation of feto-maternal syncytia in the bovine placentome: different modes of the generation of multinuclear cells. *Anatomy and Embryology* 200, 229-237
- Koch W. (1937): Die Hormonbehandlung der Nymphomanie des Rindes. *Tierärztl. Rdsch.* 43, 451–454
- Köhler M. (1981): Untersuchungen über das Auftreten der hypocalcämischen Gebärparese in Milchkuhbeständen und die Wirksamkeit medikamentöser Prophylaxeverfahren in einer Tierarztpraxis in Angeln. *Vet Med. Diss., Univ. Giessen*
- Kolb E. (1957): Calciumstoffwechsel und Gebärparese. *Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr.*, 70, 23: 483-502
- Kolb E. (1981): Neuere Erkenntnisse über die Bedeutung von Ca-Ionen für die tierischen Zellen sowie zur Entstehung und Behandlung der Hypokalzämie des Rindes. *Mh. Vet. Med.*, 36, 683-869
- Koller-Wels R. (1961): Die zystische Entartung der Ovarien und ihre Behandlung in neuer Sicht. *Tierärztl. Umsch.* 93-94
- König G. (1977): Thoromangan bei der Sterilität des Rindes. *Tierärztl. Umsch.* 32, 74-79
- Königsson K., Gustafsson H., Gunnarsson A., Kindahl H. (2001): Clinical and bacteriological aspects on the use of oxytetracycline and flunixin in primiparous cows with induced retained placenta and post-partal endometritis. *Reprod Domest Anim.* 36 (5): 247-256
- Königsson K., Gustafsson H., Kindahl H. (2002): 15-Ketodihydro- PGF_{2α}, progesterone and uterine involution in primiparous cows with induced retained

placenta and post-partial endometritis treated with oxytetracycline and flunixin. *Reprod Domest Anim.* 37 (1): 43-51

Koppinen J., Leino Tiina, Alanko M. (1984 I): Ovarian cysts in dairy cattle - observation of symptoms and milk progesterone values; therapy with GnRH and a combination of GnRH and PG. *Nord. Veterinaermed.* 36, 361–366

Koppinen J., Vesanen M., Alanko M. (1984 II): Ovarian cysts in dairy cattle - some aspects of diagnosis, treatment, with GnRH and HCG and subsequent milk progesterone values. *Nord. Veterinaermed.* 36, 26–31

Korndörfer L., Schmid-Linder A. (1975): Vergleichende Behandlungsversuche mit HCG in wässriger Lösung und öliger Suspension bei Ovarialzysten des Rindes. *Zuchthygiene* 10, 5-9

Kothbauer O. (1961): Über die Druckpunktdiagnose und Neuraltherapie bei Tieren. *Wien. Tierärztl. Monatsschr.* 48, 282–294

Kothbauer O. (1985): Pharmaakupunktur beim Rind. *Biol. Tiermed.* 2-6

Kothbauer O. (1999): Über die Akupunktur und Neuraltherapie bei Fruchtbarkeitsstörungen des weiblichen Rindes, Diagnose und Therapie. *Tierärztliche Umschau* 45, 225-237

Kreuchauf M. (1974): Die großzystische Entartung der Eierstöcke beim Rind. *Tierärztl. Umsch.* 536-539

Kronfeld D. S. (1971): Parturient hypocalcemia in dairy cows. *Adv. Vet. Sci. Comp. Med.* 15: 133-157

Kruij T. A. M., De Leeuw Van Weenen A., Dieleman S. (1977): Endocrine features in the treatment of cystic ovarian follicles in cattle with gonadotropin-releasing hormone. *Tijdschr. Diergeneesk.* 102, 1306–1311

Kudlac E., Vrtel M. (1976): The effect of synthetic LH/FSH-RH in the treatment of cystic ovaries in cows. *Proceed. 8th Int. Congr. Anim. Reprod. Artif. Insem., Krakov 1976, Vol. 4, 597–600*

- Kudlac E., Vrtel M., Minar M. (1970): Die Wirksamkeit verschiedener Behandlungsmethoden bei der zystischen Eierstockentartung des Rindes. Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. 77 (2): 25-28
- Kudlac E. und Benysek V. (1971): Dynamics of changes in white blood cell count of cows during puerperium. Acta vet. Brno, 40: 345-352
- Kudlac E., Vinkler A., Vlcek Z., Vrtel M. (1980): Therapie syndromu ovarialnich cyst novym priprovkem praedyn compositum (SPOFA). Biol. Chem. Vet. (Praha) 15, 167-174
- Kudlac E., Vinkler A., Vlcek Z., Vrtel M. (1984 I): Therapeutische Wirkung von GnRH und der Kombination von GnRH mit Cloprostenol bei Kühen mit Ovarialzysten. Monatsh. Vetmed. 39, 265-267
- Kudlac E., Vrtel M., Vlcek Z., Vinkler A. (1984 II): Therapeutical methods and their effect on ovarian cysts in milk cows. Vlaams Diergeneesk. Tijdschr. 53, 159-164
- Kudlac E. (1991): Einige Fragen der Therapie und Prophylaxe der Nachgeburtsverhaltung bei Kühen und ihre weitere Fruchtbarkeit. Tierärztl. Umsch. 46, 407-411
- Kudlac E. (1992): Zur Therapie und Prophylaxe von Fruchtbarkeitsstörungen beim Rind mit Synthetischen Peptiden und Prostanoiden. Wien. Tierärztl. Monatsschr. 79, 293-295
- Kudlac E. (1993 I): Einsatz von synthetischen hypothalamischen Peptiden und PGF_{2α}-Analoga zur Beeinflussung der Sexualfunktionen bei weiblichen Haustieren. Tierärztl. Umsch. 48: 26-29
- Kudlac E., Turecek K., Vesely J., Siddiqui M. A. (1993 II): The therapy of ovarian cysts in cattle and the changes in blood count during its course. Acta vet. Brno 62, 79-88
- Kueng S. (1976): Untersuchungen über die Wirkung von intravenös verabreichtem humanem Choriongonadotropin (HCG) auf das zystisch entartete Ovar des Rindes. Zürich, Univ., Veterinärmed. Fak., Diss.

- Kumar S. P., Honnappa T. G., Pampapathi G., Setty D. R. L., Jayadevappa S. M. (1992): Successful treatment of downer cow syndrome in a crossbred cow - a case report. *Indian Veterinary Journal*, 69 (10): 940-941; 1 ref.
- Kümper, H. (1993): Aspirationspneumonie und andere Komplikationen infolge oraler Applikation von Kalziumchloridgel bei der Milchkuh. *Coll. Vet. XXIII, Prakt. Tierarzt* 74, 19–23
- Kündig H., Thun R. und Zerobin K. (1990): Die Uterusmotorik des Rindes während Spätgravidität, Geburt und Puerperium II. Medikamentelle Beeinflussung. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 132, 515-524
- Kunz R., Fritsche L. (2002): Unter der Lupe von EbM. In: *Evidenzbasierte Medizin. Wissenschaft im Praxisalltag.* (Hrsg.) Perleth, M. und Antes G.; 3te aktualisierte Auflage. München: Urban und Vogel; ISBN 3-89935-179-7; S. 27-38
- Küpfer U., Wirtschi U., Döbeli M. (1991): Die Wirkung der HCG-Progesteron-Kombinationstherapie bei Kühen mit Ovarialzysten. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 133, 365-370
- Kuss E. (1994): The fetoplacental unit of primates. *Exp. Clin. Endocrin.* 102, 135-165
- Kuzma R., Romaniuk J. (1993): Treatment of cystic ovarian disease in cows of low fertility. I. The efficacy of different methods. *Bull. Vet. Inst. Pulawy* 37, 107–114
- Kvart C., Bjorsell K. A., Larsson L. (1982): Parturient paresis in the cow. Serum ionized calcium concentrations before and after treatment with different calcium solutions-classification of different degrees of hypo- and hypercalcaemia. *Acta Vet. Scand.*, 23 (2): 184-196
- Kvart C., Larsson L. (1987): An alternative regimen for calcium treatment of parturient paresis based on clinical signs. *Zentralbl. Veterinärmed A.* 34 (9): 684-689
- Kweon O. K., Ono H., Uchisugi H., Miyamoto H., Koyama H., Kanagawa H. (1986): Relationship between serum total cholesterol levels on the day of hormonal treatment and the subsequent ovarian response in ovarian cystic cows. *Jpn. J. Vet. Res.* 34 (1): 1-6

- Lachman G. (1980): Zur Klinik des hypophosphatämischen Festliegens der Milchkuh und der Therapie mit dem neuen Phosphorpräparat Ursolyt P. Mh. Vet. Med. 35: 59-63
- Larsen T., Moller G., Bellio R. (2001): Evaluation of clinical and clinical chemical parameters in periparturient cows. J. Dairy Sci. 84, 1749-1758
- Larsson L., Björsell K. A., Kwart C. (1983): Clinical signs and serum ionized calcium in parturient paretic cows. Zbl. Vet. Med. A 30, 401-409
- Laven R.A. (1995): The treatment of retained placenta. A survey of practioners. Cattle Practice, 3, 267-279
- Laven und Peters (1996): Bovine retained placenta: aetiology, pathogenesis and economic loss. Vet Rec. 9, 139 (19): 465-471
- Lean I. J., Abe N., Duggan S., Kingsford N. (1992): Within and between observer agreement on ultrasonic evaluation of bovine ovarian structures. Aust. Vet. J. 69 (11): 279-282
- Le Blanc S. J., Herdt T. H., Seymour W. M., Duffield T. F., Leslie K. E. (2004): Peripartum serum vitamin E, retinol und beta-carotene in dairy cattle and their associations with disease. J. Dairy Sci. 87, 609-619
- Le Blanc S. J. (2008): Postpartum uterine disease and dairy herd reproductive performance: a review. Vet. J. 176 (1): 102-114
- Lee P. L., Johnson D. E., Cousens L. S., Fried V. A., Williams L. T. (1989): Purification and complementary DNA cloning of a receptor for basic fibroblast growth factor. Science 245, 57-60
- Leidl W., Bostedt H., Stolla R., Hundschell C. (1977): Zur Behandlung der Follikelzyste beim Rind. Tagungsbericht 12. Dtsch. Tierärzttettag 19. - 23.9.1977, München, 43
- Leidl W., Bostedt H., Stolla H., Hundschell C. (1978): Zur Ovarialzyste des Rindes. Informationsschrift der Hoechst-AG des Round-Table-Gesprächs über "Zystische Erkrankungen des Ovars beim Rind" am 16.3.1978, Frankfurt am Main, 10 – 12

- Leidl W., Stolla R., Hundschell C., Bostedt H. (1979): Zur Ovarialzyste des Rindes. I. Klassifizierung und Diagnose. Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr. 92, 369-376
- Leidl W., Braun U., Okuda K., Stolla R., Schams D. (1983): Klassifizierung der Ovarzysten des Rindes. Wien. Tierärztl. Monatsschr. 70, 208-213
- Lesch S., Gelfert C. C., Staufenbiel R. (2006): Untersuchungen zum peripartalen Festliegen von Kühen. Der prakt. Tierarzt, 87: 380-388
- Leslie K. E., Bosu W. T. K. (1983): Plasma progesterone concentrations in dairy cows with cystic ovaries and clinical responses following treatment with fenprostalene. Can. Vet. J. 24, 352–356
- Leslie K. E., Doig P. A., Bosu W. T. K., Curtis R. A., Martin S. W. (1984): Effects of gonadotropin releasing hormone on reproductive performance of dairy cows with retained placenta. Canadian Journal of Comparative Medicine., 48: 4, 354-359; 32 ref.
- Liebetrau R., Oetzel H. (1967): A further contribution to the problem of ovary degeneration with large cyst in cattle. Monatsh. Veterinärmed. 22 (7): 284-289
- Linde K., Melchart, D. (1996): Komplementärmedizin in der Cochrane Collaboration-Chancen und Risiken In: Hornung, J. (Hrsg): Forschungsmethoden in der Komplementärmedizin. Stuttgart: Schattauer Verlagsgesellschaft mbH: 225-231
- Liptrap R.M. (1970): Rationale of hormonal therapy for infertility in the cow. Can. Vet. J. 11 (2): 29-32
- Logvinov D. D., Smushkov V. B. (1976): Novocaine [procaine] for follicular cysts of the ovaries of cows [injection into the abdominal aorta and into the cysts cavity]. Veterinarija (Moskwa) 1976, No.11, 77–78
- Löhlein W., Wolf O., Wehrend A., Kalvelage H. (2007): Feldstudie zur Wirksamkeit von parenteralen Calciumlösungen bei der Behandlung der Hypocalcämischen Gebärparese des Rindes. Praktischer Tierarzt, 88; 4: 258-266
- Lopez-Gatius F., Santolaria P., Yaniz J., Rutllant J., Lopez-Bejar M. (2001): Persistent ovarian follicles in dairy cows: a therapeutic approach. Theriogenology 56 (4): 649-659

- Lopez-Gatius F., Lopez-Bejar M. (2002): Reproductive performance of dairy cows with ovarian cysts after different GnRH and cloprostenol treatments. *Theriogenology*. 58 (7): 1337-1348
- Lopez-Gatius F., Mirzaei A., Santolaria P., Bech-Sabat G., Nogareda C., Garcia-Ispierto I., Hanzen Ch., Yaniz J.L. (2008): Factors affecting response to the specific treatment of several forms of clinical anestrus in high producing cows. *Theriogenology* 69 (9): 1095-1103
- Lühman D., Raspe H. (2002): Therapeutische und präventive Verfahren. Kritische Beurteilung der Evidenz in ihrer Wirksamkeit. In: *Evidenzbasierte Medizin. Wissenschaft im Praxisalltag.* (Hrsg.) Perleth, M. und Antes G.; 3te aktualisierte Auflage. München: Urban und Vogel; ISBN 3-89935-179-7: 39-55
- Luktuke S. N., Arora R. L. (1967): Studies on cystic degeneration of ovaries in Haryana cows. *Indian Vet. J.* 44 (11): 947-955
- Lunaas T., Onstad O. (1973): Oestrogen excretion in two cows with cystic ovaries through periods of frequent rectal palpations and after HCG--progesterone therapy. *Nord. Vet. Med.* 24 (4): 177-180
- Majert H. J. (1932): Mehrlingsgeburten bei Kühen mit Ovarialzysten nach intrazystöser Behandlung mit Gonadotropinen. *Zuchthygiene* 2, 32
- Malz C., Meyer C. (1992): Neue Aspekte zur Pathogenese und Therapie der hypocalcämischen Gebärpause. *Prakt. Tierarzt*, 73: 507-515
- Marcek J. M., Appell L. H., Hoffmann C. C., Moredick P. T., Swanson L. V. (1985): Effect of supplemental Beta-Carotene on incidents and responsiveness of ovarian cysts to hormone treatment. *J. D. S.*, 68, 71-77
- Marion G. B., Gier H. T. (1968): Factors affecting bovine ovarian activity after parturition. *J. Anim. Sci.* 27, 1621-1626
- Markiewicz H., Malinowski E., Kuzma K. (1999): Relationship between blood biochemical indices and efficacy of cystic ovarian disease treatment. *Bull. Vet. Inst. Pulawy* 43, 85-88

- Marshak R. R. (1956): Studies on Parturient Paresis in Dairy Cows with particular reference to udder insufflation. *J. Am. Vet. Med. Ass.* 128, 423-431
- Martig J. (2002): Hypocalcämische Gebärlähmung. In: *Innere und Chirurgie des Rindes*, 4. Aufl. Hrsg., G. Dirksen, H.D. Gründer und M. Stöber. Parey Buch Verlag, Berlin, 1245-1254
- Mastnak C. (1952): Erfahrungen mit Urocyl bei der Nachgeburtshaltung und bei Fortpflanzungsstörungen der Rinder. *Wiener Tierärztl. Monatsschr.*, 681-682
- Mausl M., Mausl M. Jr. (1975): Beitrag zur Diagnose und Behandlung des Festliegens beim Rind. *Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschrift* 88: 16, 318-319
- Max A., Jurka P., Witkowski M., Boryczko Z., Bostedt H. (1997): Kritischer Vergleich zwischen klinisch und ultrasonographisch erfassten Ovarbefunden im Interöstrum des Rindes. *Tierärztl. Praxis* 25, 207–211
- Mayer E., Bargai U., Bartana U., Cohen R., Francos G., Machnai B., Neriah A., Blank I., Mazor Z. (1978): Intrauterine Behandlung mit Iodoplex, einem "Slow release"-Jod-Polymer, in Fällen von Retentio secundinaris und primärer Endometritis. *Fortschritte der Veterinärmedizin*. No. 28, 213-218; discussion 218-219, Supplement to *Zentralblatt für Veterinärmedizin*; 11 ref.
- McDowell C. M., Anderson L. H., Kinder J. E., Day M. L. (1998): Duration of treatment with progesterone and regression of persistent ovarian follicles in cattle. *J. Anim. Sci.* 76 (3): 850-855
- McEntee K., Jubb K. V. (1957): Functional cytology of the bovine adenohypophysis in relation to cystic ovaries. *Int. J. Fertil.* 2, 279-286
- McKay G. W., Thomson J. D. (1957): Field observations on the treatment of cystic ovaries in cattle. *Can. J. Comp. Med. Vet. Sci.* 23, 175-176
- McLeod B. J., Williams M. E. (1991): Incidence of ovarian dysfunctions in post partum dairy cows and the effectiveness of its clinical diagnosis and treatment. *Vet. Rec.* 128, 121–124

- Melendez P., McHale J., Bartolome J., Archbald L. F., Donovan G. A. (2004): Uterine involution and fertility of Holstein cows subsequent to early postpartum PGF_{2α} treatment for acute puerperal metritis. *J.Dairy Sci.* 87: 3238-3246
- Merkt H. (1965): Erfahrungen mit einem konzeptionsverhütenden Steroid in der Behandlung der Azyklie bei Großtieren. *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.* 72, 76-80
- Merzdorf G. (1937): Versuche mit Prolan in Öl Sterilität und Nymphomanie. Hannover, tierärztl. Hochsch., Diss.
- Meschke A. (1997): Zur Gebärparese des Rindes- über die Wirksamkeit verschiedener Behandlungsmethoden und deren Einflüsse auf ausgewählte Blutparameter. Diss., Univ. Giessen
- Miettinen P. (1993): Is nine grams of calcium enough for treatment of parturient paresis. *Acta Vet. Scand. Suppl.*, 89: 137-138
- Mintschev P. (1966): Über eine neue therapeutische Methode bei dem Syndrom der Ovarialzysten des Rindes . *Monatsh. Veterinärmed.* 21 (3): 95-98
- Moher D., Jadad A. R., Nichol G., Penman M., Tugwell P., Walsh S. (1995): Assessing the quality of randomized controlled trials: an annotated bibliography of scales and checklists. *Contr. Clin. Trials* 16: 62-73
- Moher D., Cook D. J., Eastwood S., Olkin I., Rennie D., Stroup D. F. for the Quorum Group (1999): Improving the quality of reports of metaanalyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *The Lancet*, 354: 1896-1900
- Moher D., Jones A., Lepage L. for the CONSORT Group (2001): Use of the CONSORT statement and quality of reports of randomized trials a comparative before and after evaluation? *J.A.M.A.* 285 (15): 1992-1995
- Moher D., Pham B., Lawson M. L., Klassen T. P. (2003): The inclusion of reports of randomised trials published in languages other than English in systematic reviews. *Health technol. Assess.* 7 (41): 1-90
- Momont H. (1986): Therapy for Reproductive Problems in the Postpartum Cow. *Bovine Practitioner.* 21, 157-158

- Monnoyer S., Guyonnet J., Toutain P. L. (2004): A preclinical pharmacokinetic/ pharmacodynamic approach to determine a dose of GnRH, for treatment of ovarian follicular cyst in cattle. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 27 (6): 527-535
- Morrione und Zairu (1964): Injury influence on resorption of uterine collagen. *Arch. Pathologie.* 78, 591-600
- Morrow D. A., Roberts S. J., McEntee K., Gray H. G. (1966): Postpartum ovarian activity and uterine involution in dairy cattle. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 149, 1596-1609
- Motschall E., Falck-Ytter Y. (2005): Searching the MEDLINE literature database through PubMed: a short guide. *Onkologie* 28 (10)
- Muir W. W. (2003): Is evidence-based medicine our only choice? *Equine Vet. J.* 35 (4): 337-338
- Muirhead F. S. (1989): The infertile cow. *Vet. Rec.* 125 (11): 309
- Mullen P. A. (1975): Clinical and biochemical responses to the treatment of milk fever. *Vet. Rec.*, 97 (05): 87-92
- Mullen P. A. (1977 I): Milk fever: a case against polypharmacy solutions. *Vet. Rec.*, 101 (20): 405-407
- Mullen P. A. (1977 II): Milk fever: influence of treatment before the clinician's visit. *Vet. Rec.*, 101 (18): 366-367
- Müller I., Gottschild C., Kolb E., Seidel H., Ziemke G. (1981): Untersuchungen über das Verhalten verschiedener Bestandteile (Glukose, FFS, Insulin, Ca, P, Mg, AP) im Blutplasma von Rindern mit Gebärparese vor und nach Behandlung mit Paravet. *Monatshefte für Veterinärmedizin.*, 681-682
- Müller T. (1983): Zur Behandlung der Ovarzyste des Rindes mit HCG (intrazystös) oder einer Kombination von HCG und Progesteron (intravenös). München, Univ. tierärztl. Fak., Diss.
- Müller W. (1965): Zur Ätiologie und Therapie der Ovarialzyste beim Rind. *Schweizer Arch. Tierheilk.* 107, 340-347

- Müller-Schlosser F. (1976): Untersuchungen über die Wirkung eines synthetischen Gn-Releasing-Hormons auf Follikel-Theka-Zysten beim Rind. Hannover, tierärztl. Hochsch., Diss.
- Müller-Schlosser F., Grunert E., Schams D. (1977): Untersuchungen über die Beeinflussung von Follikel-Theka-Zysten durch ein synthetisches Gonadotropin-Releasing-Hormon beim Rind. Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. 84 (6): 211-216
- Mülling M., Benthien, H. A. (1964): Erfahrungen mit der intrauterinen Anwendung von Aureomycin Obletten beim Rind. Tierärztl. Umsch. 252-256
- Mussill J. (1951): Hormonbehandlung bei der Nachgeburtshaltung. Wiener Tierärztl Monatsschr. 12: 785-790
- Mutiga E. R., Kimberling C. B. (1977): Evaluation of a clinical procedure for management of retained fetal membranes in dairy cows. Vet. Med. Small. Anim. Clin. 72 (12): 1877-1878
- Nakao T., Ono H., Sato K., Miyake M. (1975 I): Studies on cystic ovarian disease in dairy cattle. I. Adrenocortical function, serum concentrations of sex steroids and serum protein pattern in cows with normal estrous cycles and cows with cystic ovaries. Res. Bull. Obihiro Univ. 9, 397-416
- Nakao T., Ono H., Sato K., Miyake M. (1975 II): Studies on cystic ovarian disease in dairy cattle. II. Therapeutic efficacy of an intramuscular injection of corticosteroids. Res. Bull. Obihiro Univ. 9, 417-422
- Nakao T., Ono H., Sanjo K., Umemura Y., Sobe T., Kubota M. (1975 III): Treatment of cystic ovarian disease in dairy cattle with corticosteroids. I. Application of betamethasone and dexamethasone following unsuccessful treatment with various gonadotropic hormones. J. Hokkaido Vet. Med. Assoc. 19, 23-27
- Nakao T., Miyake M. (1977): Treatment of cystic ovarian disease in dairy cattle. Effects of synthetic gonadotropin-releasing hormone and their relations to pretreatment serum progesterone levels. Jap. J. Vet. Sci. 39, 397-405

- Nakao T. (1977 I): Effects of glucocorticoids and corticotropin on the peripheral blood levels of 11-hydrocorticosteroids and progesterone and serum protein pattern in cows with cystic ovaries. *Jap. J. Vet. Sci.* 39, 93–100
- Nakao T., Ono H. (1977 II): Treatment of cystic ovarian disease in dairy cattle. Comparative observation of the effects of an intramuscular injection of corticosteroids and an intravenous injection of a combination of human chorionic gonadotropin and progesterone. *Cornell Vet.* 67 (1): 50-64
- Nakao T. (1977 III): Response of ovarian and serum steroid levels after treatment of cystic ovarian disease in dairy cattle. I. Treatment with corticosteroids and a combination HCG and progesteron. *Theriogenology* 7, 53-62
- Nakao T., Numata Y., Kubo M., Yamauchi S. (1978): Treatment of cystic ovarian disease in dairy cattle - Combined use of progestins and human chorionic gonadotropin. *Cornell Vet.* 68, 161–178
- Nakao T., Tsurubayashi M., Horiuchi S., Nomura T., Ishibashi Y., Kubo M., Kawata K. (1979): Effects of a systematic application of HCG, GnRH analog and bovine anterior pituitary gonadotropin in cows with cystic ovarian disease. *Theriogenology* 11, 385-397
- Nakao T., Kawata K., Numata Y., Inuma M. (1980 I): Use of an analog of prostaglandin F₂α (ONO-1052) in cows with luteinized ovarian cysts following treatment with an analog of luteinizing hormone-releasing hormone (TAP-031) and/or polyvinyl pyrrolidone-iodine solution. *Jap. J. Vet. Sci.* 42, 373–375
- Nakao T., Kawata K., Numata Y. (1980 II): Therapeutic effects of an analog of luteinizing hormone-releasing hormone (Des-Gly¹⁰-LH-RH-ethylamide) on cows with cystic ovary. *Nippon. Juigaku. Zasshi.* 42 (4): 459-462
- Nakao T., Sugihashi A., Saga N., Tsunoda N., Kawata K. (1983): A further study on the dosage of an analog of luteinizing hormone-releasing hormone (fertirelin; Des-Gly¹⁰-LH-RH-ethylamide) for treatment of ovarian follicular cyst in cows. *Nippon Juigaku Zasshi.* 45 (2): 269-273
- Nakao T., Sugihashi K., Kawata K., Nakamura H., Shirakawa J., Inuma M., Tsurubayashi M., Horiuchi S. (1985): Effects of an analog of PGF_{2α} (ONO-1052)

on cows with luteinized ovarian cysts following treatment with GnRH- analog (Fertirelin acetate). *Theriogenology* 24, 425–433

Nakao T., Harada A., Kimura M., Takagi H., Kaneko K., Sugiyama S., Saito A., Moriyoshi M., Kawata K. (1993): Effects of fenprostalene 14 days after fertirelin treatment on intervals from treatment to conception in cows with follicular cysts diagnosed by milk progesterone test. *J. Vet. Med. Sci.* 55, 207–210

Nakhla R. (1984): Vergleichende lichtmikroskopische Untersuchungen an den Pars distalis adenohipophysis von Rindern mit corpora lutea periodica und/oder Follikel-Lutein-Zysten. Hannover, Tierärztl. Hochschule, Diss.

Nanda A. S., Ward W. R., Dobson H., Williams P. C. W. (1988): Retrospective analysis of the efficacy of different hormone treatments of cystic ovarian disease in cattle. *Vet Rec.* 122 (7): 155-158

Nanda A. S., Ward W. R., Dobson H. (1989): Treatment of cystic ovarian disease in cattle- an update. *Vet. Bull.* 59: 537-555

Nanda A. S., Ward W. R., Dobson H. (1991): Lack of LH response to oestradiol treatment in cows with cystic ovarian disease and effect of progesterone treatment or manual rupture. *Res. Vet. Sci.* 51 (2): 180-184

National Library of Medicine (NLM) (2009): Entrez PubMed Database. - Database. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?otool=ideugilib>

Nessan G. K., King G. J., McKay G. W., Thomson J. D., Bertrand W. (1977): Treatment of cystic ovarian degeneration in dairy cows with gonadotrophic releasing hormone or human chorionic gonadotrophic hormone. *Can Vet J.* 18 (2): 33-37

Ngategize P. K., Kaneene J. B., Harsch S. B., Bartlett P. C., Mather E. L. (1987): A financial analysis of alternative management strategies of cystic follicles. *Prev. Vet. Med.* 4, 463-470

Nielsen F. (1977): Treatment of cystic ovarian degeneration in dairy cows with gonadotropin releasing hormone and human chorion gonadotropin). *Kgl. Vet.-og Landbohojsk., Inst. Sterilitetsforsk., Kobenhavn. Arsberetn.* 1977, 53–66

- Niklas F. A. E. (1938): Beitrag zur Anwendung des Prolans in öliger Aufschwemmung. Berl. Tierärztl. Wochenschr. 54, 788–793
- Nishikawa Y., Sugie T. (1962): Serum gonadotropin--new therapy for ovarian cysts in cows. Am. J. Vet. Res., 23: 788-93
- Noakes D. E. (1996): Infertility in the cow: general considerations, anatomical, functional and management causes. Ovulatory defects. In: G. H. Arthur, D. E. Noakes, H. Pearson, T. J. Parkinson (ed.): Veterinary reproduction and obstetrics, 7th edn., W. B. Saunders Company Ltd., London, Philadelphia, 359-370
- Nurmio P., Alanko M. (1973): A clinical study of the compound Astra 2045 in the treatment of bovine hypocalcaemia with special reference to dosage levels. Nord. Vet. Med., 25 (2): 104-109
- Oettel M. (1996): Endokrinopharmakologie. In: Frey H.-H., Löscher W.: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1. Auflage, 370-423
- Oetzel G. R. (1988 I): Parturient paresis and hypocalcaemia in ruminant livestock. Vet. Clin. N. Am. (Food Animal Pract.) 4, 351–361
- Oetzel G. R., Olson J. D., Curtis C. R., Fettman M. J. (1988 II): Ammonium chloride and ammonium sulfate for prevention of parturient paresis in dairy cows. J. Dairy Sci. 74, 3900-3912
- Oetzel, G. R. (1991): Meta-Analysis of nutritional risk factors for milk fever in dairy cattle. J. Dairy Sci. 74, 3900–3912
- Oetzel G. R., Goff J. P. (1999): Milk fever (parturient paresis) in cows, ewes, and doe goats. In: Howard J.L. (edit) Current veterinary therapy. 4. Aufl. W.B. Saunders Company, 215-218
- Ohnami Y., Kikuchi M., Onuma H. (1995): The use of ultrasonography to study responses of cystic ovarian follicles in cows to treatment with GnRH analogue. Ir. Vet. J. 48: 275-276

- Olson W. G., Jorgensen N. A., Bringe A. N., Schultz L. H., Deluca H. F. (1973): 25-Hydroxycholecalciferol (25-OHD₃). I. Treatment for parturient paresis. *J. Dairy Sci.* 56 (7): 885-888
- Olson J. D., Ball L., Mortimer R. G., Farin P. W. (1984): Aspects of bacteriology and endocrinology of cows with pyometra and retained fetal membranes. *Am J Vet Res.* 45 (11): 2251-2255
- Olson J. D., Ball, L., Mortimer R. D. (1985): Therapy of postpartum uterine infections. *Bovine Practitioner* 17: 85-88
- Olson, J. D., Bretzlaff, K. N., Mortimer, R. G., und Ball, L. (1986): The metritis-pyometra complex. In: Morrow AD (Hrsg.): *Current therapy in Theriogenology*. 2. Aufl., Philadelphia: Saunders, 227-236
- Osawa T., Nakao T., Kimura M., Kaneko K., Takagi H., Moriyoshi M., Kawata K. (1995): Fertirelin and buserelin compared by LH-release, milk progesterone and subsequent reproductive performance in dairy cows treated for follicular cysts. *Theriogenology* 44, 835-847
- Otel V. (1982): Verwendung von Gonadotropin-Releasing Hormon (GnRH) in der Therapie der Fortpflanzungsstörung bei Rindern. *Arch. Exp. Veterinärmed.* 36 (1): 45-49
- Otel V., Llinca N., Nereuta E. (1976): Preliminary results in the treatment of ovarian cysts in cows with a synthetic releasing factor preparation. *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.* 83 (12): 556-557
- Padhi R. (2006): Feedback linearization based computer controlled medication design for automatic treatment of parturient paresis of cows. *Computer Methods and programs in Biomedicine*, 84: 19-26
- Padula A. M., Macmillan K. L. (2005): Chronic cystic ovarian disease in a Holstein cow. *Aust. Vet. J.* 83 (1-2): 54-57
- Paisley L. G., Mickelsen W. D., Anderson P. B. (1986): Mechanisms and therapy for retained fetal membranes and uterine infections of the cow. A review. *Theriogenology* 25, 353-381

- Palomar M. M., Acosta J. C., Salvetti N. R., Barberis F., Beldomenico P. M., Garnero O., Ortega H. H. (2008): Treatment of cystic disease with Naloxone in high production cows. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 31 (2): 184-186
- Pandit R. K., Supekar P. G., Moghe M. N. (1993): Treatment of cystic ovary in a crossbred cow: a case report. *VET-Mhow.* 4: 2, 123-126; 6 ref.
- Paredis F. (1951): Une nouvelle méthode de traitement pour la nymphomanie du bétail. *Proceed. 2nd Int. Vet. Congr. Zootechn., Madrid 1951, Vol.2,* 130–137
- Parmigiani E. (1980): Comparative study on the use of GnRH and HCG for the therapy of ovarian follicular cysts in cows. *Atti. Soc. Ital. Buiatria* 12, 483–489
- Pascoe R. R. (1966): A new calcium complex for the treatment of milk fever in cattle. *Aust. Vet. J.,* 42 (5): 146-148
- Pedersen K. M. (1983): Treatment of cystic ovarian disease in the dairy cow with 50, 100 or 250 micrograms of gonadotropin-releasing hormone (GnRH, LHRH). *Nord. Vet. Med.* 35 (1): 18-27
- Pepper R. T. (1973): A technique for intra-cystic injections in the treatment of cystic ovarian disease in bovine animals. *Vet. Rec.* 6; 92 (1): 16
- Perleth M. (2002): Evidenzbasierte Medizin: Eine Einführung. In: *Evidenzbasierte Medizin. Wissenschaft im Praxisalltag.* (Hrsg.) Perleth, M. und Antes G.; 3te aktualisierte Auflage. München: Urban und Vogel; ISBN 3-89935-179-7: 13-19
- Perleth M., Raspe H. (2000): Levels of Evidence- Was sagen sie wirklich aus? *Z. Ärztl. Fortbild. Qualitätssicherung* 94: 699-700; <http://www.ebm-netzwerk.de/grundlagen/images/ebmsplitter00020.pdf>
- Pernthaner A., Hiess G., Glawischnig E. (1996): Einfluß von per os appliziertem Kalziumchlorid auf die Mineralstoffkonzentrationen und Enzymaktivitäten im Plasma gesunder Kalbinnen. *Wien. Tierärztl. Mschr.* 83, 73–79
- Peter A. T. (2004): An update on cystic ovarian degeneration in cattle. *Reprod. Domest. Anim.* 39 (1): 1-7

- Peters A. R. (2005): Veterinary clinical application of GnRH--questions of efficacy. *Anim. Reprod. Sci.* 88 (1-2): 155-167
- Peters A. R., Laven R. A. (1996): Treatment of bovine retained placenta and its effects. *Vet. Rec.*, 139 (22): 535-539
- Peukert-Adam I. (1981): Makro- und mikromorphologische Untersuchungen an Follikel-Lutein-Zysten des Rindes. Hannover, Tierärztl. Hochschule, Diss.
- Peukert-Adam I., Schwarz R., Boos A., Gasse H., Grunert E. (1987): The large luteal cells of luteinized follicular cysts and corpora lutea periodica in cows. cytometric study. *J. Vet. Med. A* 34, 602-608
- Pfandler K. (1975): Über die Wirksamkeit von CIT 65 bei der Gebärparese des Rindes. *Wiener Tierärztliche Monatsschrift.*, 62: Heft 3, 113
- Pickel M., Grunert E., Zaremba W. (1990): Neues auf dem Gebiet der Hormone und der Hormontherapie im Rahmen der bovinen Gynäkologie und Geburtshilfe. *Der Prakt. Tierarzt, collegium vet.* XXI: 7-12
- Pierson R. A., Ginther O. J. (1984): Ultrasonography of the bovine ovary. *Theriogenology* 21, 495-504
- Pieterse M. C. (1989): Ultrasonic characteristics of physiological structures of bovine ovaries. In: M. A. M. Taverne und A. H. Willemse (ed.): *Diagnostic ultrasound and animal reproduction (Current topics in veterinary medicine and animal science, Vol. 51)*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston, 37-51
- Pieterse M. C., Taverne M. A., Kruij T. A., Willemse A. H. (1990): Detection of corpora lutea and follicles in cows: a comparison of transvaginal ultrasonography and rectal palpation. *Vet. Rec.* 126, 552-554
- Prather E. K. (1969): Observations on downer cow syndrome. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 155 (12): 1797
- Pribyl E., Holy L. (1962): Beitrag zur Behandlung der Eierstockzysten beim Rind. *Monatsh. Veterinärmed.* 17, 63-65

- Quinlain J. (1929): Researches into sterility of cows in South Africa. 15th Annual Report of the Director of Veterinary Services of the Union of South Africa, Onderstepoort 1929, Vol.2, 833–1055
- Rachman S. J., Wilson G. T. (1980): The effects of psychological therapy. 2nd edition. Oxford:Pergaman. zitiert aus Sharpe (1997)
- Radostitis O. M., Gay C. C., Blood D. C., Hinchcliff K. W. (2000): Metabolic disorders. In: Veterinary Medicine. A Textbook of Diseases of Cattle, Sheep, Pigs, Goats and Horses, 9th edn. W. B. Saunders Company, London, 1417-1475
- Randall C. L. (1956): Clinical considerations of ovarian cysts. Postgrad. Med., 19 (3): 231-236
- Rankin J. E. (1974): Proceedings: Cystic ovarian disease in cattle: a changing clinical pattern. Vet. Rec. 94 (8): 162
- Rao A. V. N., Murty T. S. (1978): Ovarian follicular cystic condition and its treatment in a cross-bred cow. Indian Veterinary Journal, 55: 4, 342-343; 12 ref.
- Raspe H., Homberger A. (1999): Evidenz(en) in der klinischen Medizin. Z. Ärztl. Fortbild. Qualitätssich.; 93: 181-2; <http://www.ebm-netzwerk.de/grundlagen/images/ebmsplitter00002.pdf>
- Rasbech N. O. (1958): Untersuchungen über die Wirkung verschiedener Therapieformen auf die Fruchtbarkeit und Milchleistung von Kühen mit Retentio secundinarum. Schweizer Arch. Tierheilk. 144-147
- Redkin I. P. (1974): Erfahrungen bei der Therapie von Nachgeburtsverhaltung, Uterussubinvolution und puerperaler Endometritis bei der Kuh. Monatshefte für Veterinärmedizin. 29: Heft 18, 686-688
- Reimers T. J., Ullman M. B., Hansel W. (1985): Progesterone and prostanoid production by bovine binucleate trophoblastic cells. Biol. Reprod. 33, 1227-1236
- Rettinger H. (1953): Erfahrungen bei der Behandlung puerperaler Störungen beim Rind mit Aureomycin. Tierärztl. Umsch., 400-401

- Rettinger H. (1957): Beitrag zur intrauterinen Behandlung puerperaler Störungen, insbesondere der Retentio secundinarum beim Rind mit Aureomycin. Zusammenfassung einer Dissertation München, in der praktische TA 3/1957, S. 74-48
- Ribadu A. Y., Dobson H., Ward W. R. (1994): Ultrasound and progesterone monitoring of ovarian follicular cysts in cows treated with GnRH. Br. Vet. J. 150 (5): 489-497
- Rieck G. W. (1957): Die Nymphomanie des Rindes. Dt. Tierärztliche Wochenschrift, 65: 275-333
- Rieder L. (1951): Pepargit zur Bekämpfung der Retentio secundinarum des Rindes. Wiener Tierärztl. Monatsschr., 22-24
- Risco C. A., Archbald L. F., Elliot J., Tran T., Chavatte P. (1994): Effect of hormonal treatment on fertility in dairy cows with dystocia or retained fetal membranes at partuition. J. Dairy Sci. 77, 2562-2569
- Risco C. A., Hernandez J. (2003): Comparison of ceftiofur hydrochloride and estradiol cypionate for metritis prevention and reproductive performance in dairy cows affected with retained fetal membranes. Theriogenology. 60 (1): 47-58
- Risi W. (1986): Untersuchungen über den Einfluß des Prostaglandin F2alpha-Analogons Alphaprostol auf Ovarialzysten und Myometriumsaktivität beim Rind. Zürich, Univ., veterinärmed. Fak., Diss.
- Roberts S. J. (1955): Clinical observations on cystic ovaries in dairy cattle. Cornell Vet., 45 (4): 497-513
- Roberts C. (1975): Milk fever treatment. Vet. Rec. 96 (2): 41-42
- Roberts S. J. (1957): A preliminary report on the treatment of cystic ovaries in dairy cattle by the injection of gonadotropic hormones directly into the follicular cyst. J. Am. Vet. Med. Assoc. 131 (11): 510-513
- Rogers P. A. (1985): Therapy of milk fever and downer cows. Nord. Vet. Med., 37 (2): 109-110

- Roberts S. J. (1971): Veterinary obstetrics and genital diseases. 2. Aufl. Theriogenology 2, 422-426
- Roberts S. J. (1986): Veterinary obstetrics and genital diseases (Theriogenology). 3rd edn., Verlag Edward Brothers Inc., Ann Arbor, 478-494
- Roberts S. J. (1995): Clinical observations on cystic ovaries in dairy cattle. Cornell Vet. 45 (4): 497-513
- Romaniuk J. (1972): The incidence and treatment of ovarian cysts in cows. Bull. Vet. Inst. Pulawy 16, 98-108
- Romo G. A., Kellerns R. O., Powell K., Wallentine M. V. (1991): Some blood minerals and hormones in cows fed variable mineral level and ionic balance. J. Dairy. Sci. 74, 3068-3077
- Roselius R. (1975): Veterinary sterility diagnosis, treatment and prevention. Tierärztl. Prax., 3 (3): 289-292
- Rösener P. (1957): Ein klinischer Beitrag zu Behandlung nymphomaner Rinder durch intrafollikuläre Injektion von Prolan-Bayer. Veterinärmed. Nachr. 143–154
- Rossow N., Bolduan G. (1994): Gebärparese des Rindes. In: Rossow N. Bolduan G., Stoffwechselstörungen bei Haustieren. Gustav Fischer Verlag, Jena, Stuttgart, 102-107
- Ruesch P., Berchtold M., Thun R., Hauser B. (1983): Ovarielle und vaginale Veränderungen bei anöstrischen Kühen und nach der Behandlung mit PRID. Schweiz. Arch. Tierheilkd., 125 (3): 119-127
- Ruesch P., Berchtold M., Thun R. (1986): Nymphalon bei Kühen mit zystös degenerierten Follikel. Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr., 99, 272-274
- Runge S. (1942): Contribution on cow sterility. Vet. Rec. 54, 407–414
- Rüsse I. (1991): Frühgravidität, Implantation und Plazentation. In: Rüsse I., Sinowatz F. (Hrsg.): Lehrbuch der Embryologie der Haustiere, 1. Auflage, Verlag Paul Parey, Berlin Hamburg, 153-218

- Rüsse I., Grunert E. (1993): Die wachsende Frucht. In: Grunert E. und Arbeiter K. (Hrsg.): Richter J. und Götze R. : Tiergeburtshilfe. 4. Auflage. Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg, 29-58
- Rychner J. J. (1841): Bujatrik oder systematisches Handbuch der äußerlichen und innerlichen Krankheiten des Rindviehs. 2.Aufl., Verlag Chr. Fischer, Bern, 369 – 373
- Saalfeld K. (1974): Untersuchungen zur Therapie der Gebärparese. Tierärztl. Umsch., 11: 259-272
- Saalfeld K., Hollman P. (1976): Erfahrungen mit LH-FSH-Releasinghormon bei der Behandlung der Ovarialzysten im Rahmen der künstlichen Besamung. Prakt. Tierarzt. 57 (11): 728-730
- Sachs M. (1974): Kalzium- und Phosphorstörung beim Rind. Praktischer Tierarzt, 55: Supplement, 35-38
- Sachs M., Hurwitz S. (1974): Treatment of bovine parturient paresis (milk fever): is phosphate needed? Refuah-Veterinarith, 31: 4, 171-179; 7 ref.
- Sachs M., Hurwitz S., Bar A. (1978): The treatment and prophylaxis of bovine parturient paresis (milk fever). Bovine Practitioner No.13, 96-101; 23 ref.
- Sackett D. L. (2002): Was ist evidenzbasierte Medizin? In: Evidenzbasierte Medizin. Wissenschaft im Praxisalltag. (Hrsg.) Perleth, M. und Antes G.; 3te aktualisierte Auflage. München: Urban und Vogel; ISBN 3-89935-179-7: 9-12
- Sackett D. L., Rosenberg W. M., Gray J. A., Haynes R. B., Richardson W. S. (1996): Evidence based medicine: what it is and what it isn't. B.M.J. 312: 71-72
- Sackett D., Richardson W. S., Rosenberg W., Haynes R. B. (1999): Die Suche nach der besten Evidenz. Evidenzbasierte Medizin. EBM- Umsetzung und – Vermittlung. Deutsche Ausgabe: Regina Kunz und Lutz Fritsche (Dt. Übers.: Landry & Associates International, Göttingen). Bern, Wien, New York: Zuckerschwerdt, 1999. ISBN 3-88603-637-5
- Sansom B. F., Allen W. M. (1981): Milk fever control. Vet. Rec. 108 (1): 20-21

- Schäfer, M. (1993): Stoffwechsel und Stoffwechselstörungen in der Hochträchtigkeit und im peripartalen Zeitraum. In: Busch, W., Schulz, J. Geburtshilfe bei Haustieren, Gustav Fischer Verlag, Jena, 131-150
- Schaetz F. (1983): Anormale Zustände, gestörte Funktionen und Krankheiten der Eierstöcke. Zysten. In: F. Schaetz, W. Leidl (Hrsg.): Küst / Schaetz: Fortpflanzungsstörungen bei den Haustieren. 6. Aufl., Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 104-110
- Schätzle M., Schleicher H. (1983): Weitere Feldversuche zur Verbesserung des Behandlungsergebnisses beim so genannten Ovarialzystensyndrom des Rindes. Prakt. Tierarzt 64, 653–658
- Schätzle M., Schleicher H. (1986): Therapie des Ovarialzysten-Syndroms - Weitere Untersuchungen zur Verbesserung der Behandlungsergebnisse. Prakt. Tierarzt 67, 300–306
- Schell B. (1976): Homöopathische Komplexpräparate und ihre Anwendungen. Prakt. Tierarzt 57, Colleg. Vet. 113-114
- Schjerven L. (1973): Cystic ovarian disease in dairy cattle. Treatment by the i.v. injection of chorionic-gonadotrophin +methylacetoxyprogesterone (MAP), together with manual cyst rupture. Nord Vet. Med., 25 (3): 160-162
- Schmidt F. (1992): Homöopathische und hormonelle Behandlung von Ovarialzysten beim Rind- ein Vergleich. Biol. Tiermed., 9, 17-21
- Schnorr B. (1996): Plazentation beim Säuger und Embryonalhüllen beim Vogel. In: Schnorr B. (Hrsg.): Embryologie der Haustiere. Ein Kurzlehrbuch, 3te überarbeitete Auflage, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 66-99
- Schoupe K. (1951): Zur Behandlung der Retentio secundinarum beim Rinde. Wiener Tierärztl. Monatsschr., 109-110
- Schröter J., Seidel H. (1976): Die experimentelle Hypocalcämie als Modell zum Studium ätiopathogenetischer Faktoren der hypocalcaemischen Gebärparese der Milchkuh. Arch. Exper. Vet. Med. 30, 497-512

- Schukken Y. H., McCulloch C. E., Erb H. N. (1988): Behavior of the Breslow-Storer model in a prospective study on retained placenta in dairy cows. *Acta Vet. Scand. Suppl.* 84, 453-455
- Schuler G., Wirth C., Klisch K., Pfarrer C., Leiser R., Hoffmann B. (1999): Immunolocalization of P4-Receptors in bovine Placentomes throughout mid and late gestation and at partuition. *Biology of Reprod.* 61, 797-801
- Schültken A. (1993): Untersuchungen über die Wirksamkeit eines Gebärpareseprophylaxeverfahrens beim Rind und Erhebungen über das Gebärpareseaufkommen in Ostwestfalen-Lippe., *Vet. Med. Diss. Univ. Giessen*
- Schulz L., Merkt H. (1956): Morphologische Befunde an extirpierten Placentomen, zugleich ein Beitrag zur Ätiologie der Retentio Secundinarum beim Rind. *Mh. Vet. Med.* 11, 712-714
- Schulz J. (1993): Ablauf der Geburt. In: Busch W. und Schulz J.: *Geburtshilfe bei Haustieren*, Gustav Fischer Verlag Jena, Stuttgart, 103-113
- Schusser G. F. (2000): Syndrom. In: E. Wiesner, Regine Ribbeck (Hrsg.): *Lexikon der Veterinärmedizin*. 4. Aufl., Enke Verlag, Stuttgart, 1422
- Schweizer F. (1975): Praxiserfahrungen mit der Behandlung der großzystischen Entartung der Ovarien des Rindes. *Tierärztl. Umschau* 30, 427–431
- Sciorsci R. L., Dell'Aquila M. E., Minoia P. (2001): Effects of Naloxone on calcium turnover in cows affected by milk fever. *J. Dairy Sci.*, 84: 1627-1631
- Scott H. M., Schouten M. J., Gaiser J. C., Belschner A. P., Jordan E. R. (2005): Effect of intrauterine administration of ceftiofur on fertility and risk of culling in postparturient cows with retained fetal membranes, twins and both. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 226 (12): 2044-2052
- Seguin B. E., Convey E. M., Oxender W. D. (1974): Effect of GnRH on bovine ovarian follicular cysts. *J. Anim. Sci.* 39, 994
- Seguin B. E., Convey E. M., Oxender W. D. (1976): Effect of gonadotropin-releasing hormone and human chorionic gonadotropin on cows with ovarian follicular cysts. *Am. J. Vet. Res.* 37 (2): 153-157

- Seiden R. (1961): Das Milchfieber und seine Therapie. Der praktische TA, 6: 217-129
- Senger P. L. (2003): Placentation, the endocrinology of gestation and partuition. In: Pathways to pregnancy and partuition. 2. Auflage. Current conceptions, Pullman, Washington
- Sharpe D. (1997): Of apples and oranges, file drawers and garbage: why validity issues in metaanalysis will not go away. Clinical Psychology Review, Vol. 17, No. 8: 881-901
- Shams H. (2004): Parturient paresis: the old problem and a new strategy. Vet. J. 167 (3): 222-223
- Siegewart N., Niederer K. (2005): Retrospektive Studie über den Einfluß des Calcium- und Phosphatblutwertes auf den Therapieerfolg bei postpartum festliegenden Kühen. Tierärztliche Umsch., 60: 352-355
- Sinha A. K. (1975): Treatment for retained placenta [in cow] with a combination of Uniberbyl [berberine hydrochloride] and terramycin. Indian Vet. Journal, 52: 12, 948-950
- Slavin, R. E. (1995): Best evidence synthesis: An intelligent alternative to meta-analysis. J. Clin. Epidemiol. 48 (1): 9-18
- Sobiraj A., Hermülheim A., Herfen K., Schulz S. (1998): Einfluss verschiedener Uterotonika auf den Nachgeburtsabgang bei Rindern nach konservativen und operativen geburtshilfflichen Eingriffen. Tierärztl. Umschau 53, 392-399
- Spörri H. (1950): Hormontherapie in der Bekämpfung der Unfruchtbarkeit des Rindes. Tierärztl. Umsch., 17/18, 314- 316
- Sprecher D. J., Nebel R. L., Wittier W. D. (1988): Predictive value of palpation per rectum versus milk and serum progesterone levels for the diagnosis of bovine follicular and luteal cysts. Theriogenology 30, 701 – 710
- Sprecher D. J., Strelow W., Nebel R. L. (1990): The response of cows with cystic ovarian degeneration to luteotropic or luteolytic therapy as assigned by latex agglutination milk progesterone assay. Theriogenology, 34, 1149-1158

- Spriggs D. N. (1968): COD in Dairy Cows. Vet. Rec. 83: 231-238
- Spüntrup J. (1958): Über die Blutungsgefahr bei der Enukleation gelber Körper und dem Abdrücken von Zysten am Eierstock des Rindes unter besonderer Berücksichtigung der Geldkörperdiagnose und des Blutkalziums. Hannover, tierärztl. Hochschule, Diss.
- Stämpfli G., Anetzhofen, Strinimann J. (1980): Der Einfluß der Tageszeit auf hämatologische und klinisch-chemische Parameter bei der Milchkuh. Schweiz Arch. Tierheilk. 122, 327-340
- Stämpfli G., Ittig H. P. (1982): Einfluß der Rasse auf hämatologische und klinisch-chemische Parameter. Schweiz. Arch. Tierheilk. 124, 323-347
- Staufenbiel R. (1999): Hinweise zur Therapie der Gebärparese der Milchkuh, Teil 1. Veterinär Spiegel 1, 44-50
- Staufenbiel R., Dallmeyer M., Horner S., Gelfert C. C. (2002): Gebärparese der Rindes- Neue Aspekte zum klinischen Bild und zur Therapie. BPT-Kongress, Nürnberg 7-10-11-2002, 61-66
- Steinborn O. (1959): Ergebnisse über die Anwendung von "Marivit EDA" bei bestimmten Funktionsstörungen des Ovars beim Rind. Tierärztl. Umsch. 414-416
- Steiner H. (1966): Retentio secundinarum beim Rind, ein noch zu lösendes Problem. Der Prakt. Tierarzt, 1: 5-7
- Stevens R. D., Dinsmore R. P., Cattell M. B. (1995): Evaluation of the use of intrauterine infusions of oxytetracycline, subcutaneous injections of fenprostalene, or a combination of both, for the treatment of retained fetal membranes in dairy cows. J. Am. Vet. Med. Assoc., 207 (12): 1612-1615
- Stevens R.D. und Dinsmore R.P. (1997): Treatment of dairy cows at parturition with prostaglandin F2a or oxytocin for prevention of retained fetal membranes. J. Am. Vet. Med. Assoc. 211, 1280-1284
- Stinson O. (1929): A further communication on calcium therapy in milk fever. Vet Rec 9, 741-742

- Stöber M. (1978): Hypocalcaemische Gebärlähmung (Milch- oder Kalbefieber). In: Rosenebrger G. (Hrsg.) Krankheiten des Rindes. 2. unveränderte Auflage, Verlag Paul Parey, Berlin, Hamburg, 1009-1024
- Stöber M., Dirksen G. (1980): Festliegen des Rindes: Differentialdiagnostik und -therapie. Praktischer Tierarzt, 61: Sondernummer, 55-56, 58-63; 11 ref.
- Stöber M., Dirksen G. (1982): Das Lipidmobilisationssyndrom (Verfettungssyndrom) der Milchkuh. Coll. vet. XII, Prakt. Tierarzt 63, 79–88
- Stocker H., Waelchli R.O. (1993): A clinical trial on the effect of prostaglandin F2a on placental expulsion in dairy cattle after caesarean operation. Vet. Rec. 132, 507-508
- Stolla R., Bostedt H., Wendt V., Leidl W. (1980): Cystic ovarian disease in cattle. III. Evaluation of different treatment methods. Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr., 93 (1): 4-10
- Stolla R., Himmer B. (1980): Probleme bei rektalen Untersuchungen der Ovarien. Prakt. Tierarzt 61, Colleg. Vet. (1979), 9–12
- Stolla R., Schulz H., Martin R. (2000): Veränderungen im Krankheitsbild des peripartalen Festliegens beim Rind. Tierärztl Umsch. 55, 295-299
- Studer E. (1983): Evaluation and treatment of the postpartum reproductive tract in the cow. I. A grading system. Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian, 5: 10, 461-466
- Studer E., Holtan A. (1986): Treatment of retained placentas in dairy cattle with prostaglandin. Bov. Pract., 21: 159-160
- Szekely H. (1973): Erfahrungen über die Behandlung der Retentio secundinarum beim Rind mit Dexamethason-21-Isonicotinat. Tierärztl. Umsch., 228-232
- Takagi H., Block E. (1991): Nutrition, Feeding and Calves- Effects of manipulating dietary cation-anion balance in sheep. J. Dairy Sci. 74, 4202-4214
- Tanabe T. Y., Brofee R. D. (1982): Treatment of cystic ovarian follicles in dairy cows with chorionic gonadotropin. Theriogenology 18 (5): 497-512

- Tebble J. E., O'Donnell M. J., Dobson H. (2001): Ultrasound diagnosis and treatment outcome of cystic ovaries in cattle. *Vet. Rec.*, 148 (13): 411-413
- Tenschert H. (1965): Nebenbefunde nach erfolgreicher intrazystöser Nymphomanietherapie. *Tierärztl. Umsch.*, 20, 286-288
- Thakur M. S., Pandey S. K., Shrivastava O. P., Pandey S. K. (1983): Efficacy of Fertivet (Clomiphene) on cystic ovaries in crossbred Holstein Friesian and Haryana Cows. *Cheiron* 12, 263-264
- Thesing B. (1950): Über die Spätabnahme der Nachgeburt der Kuh. *DTW*, Juni, 21/22: 181-182
- Thesing B. (1953): Über chirurgische Eierstockbehandlung und Verblutungsgefahr. *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. Nov.*, H.41/42, S. 474-475
- Thom K. L., Schneider H., Steinwender R., Phillip H. (1960?): Ein klinischer Beitrag zur Behandlung nymphomaner Rinder mit intravenösen Injektionen von Präpitan-Sanabo. *Wiener Tierärztl. Monatsschr.*, 590-599
- Thun R., Rusch P., Müller R., Leuch F. (1982): Experimental studies of progesterone therapy in ovarian cysts of cattle. *Schweiz. Arch. Tierheilkd.* 124 (1): 19-30
- Tiefenthaler A. (1986): Der Einsatz von Homöopathika in der Rinderpraxis mit Schwerpunkt Sterilitätsbekämpfung mit Heel-Präparaten. *Biol. Tiermed.* 3, 34-40
- Todoroki J., Yamakuchi H., Mizoshita K., Kubota N., Tabara N., Noguchi J., Kikuchi K., Watanabe G., Taya K., Kaneko H. (2001): Restoring ovulation in beef donor cows with ovarian cysts by progesterone-releasing intravaginal silastic devices. *Theriogenology*, 55 (9): 1919-1932
- Todoroki J., Noguchi J., Kikuchi K., Kaneko H. (2004): Retrospective analysis of the efficacy of controlled internal drug release in follicular cysts in an embryo donor beef herd. *J. Reprod. Dev.*, 50 (3): 369-373
- Todoroki J., Kaneko H. (2006): Formation of follicular cysts in cattle and therapeutic effects of controlled internal drug release. *J. Reprod. Dev.*, 52 (1): 1-11

- Trainin D., Adler J. H. (1960): Treatment of bovine cystic ovaries using gonadotropin and progesterone intravenously. *Ref. Vet.*, 17, 33-34
- Trainin D., Adler J. H. (1962): The treatment of ovarian cysts in cattle by intravenous injection of gonadotropin and progesterone (report on 110 cases). *Ref. Vet.*, 19, 108-109
- Troconiz J. F., Thatcher W. W., Kalra P. S., Wilcox C. J. (1973): Adrenal effects on hormonal status of cystic cows. *J. Anim. Sci.* 37, 331
- Türp J. C., Motschall E., Antes G. (2003): Literatursuche in PubMed: Medical Subject Headings (MeSH). *Dtsch. Zahnärztl. Z.* 58 (10): 655-656
- Tutt J. F. D. (1932): Nymphomania in the cow: observations on the treatment by the injection of adrenalin chloride and by pituitary (posterior lobe) extract injections. *Vet. Rec.* 12, 521–523
- Twomey D. (1999): Ovarian cyst in a maiden heifer. *Vet. Rec.*, 9: 56
- Ungemach F. R. (1999): Einsatz von Antibiotika in der Veterinärmedizin: Konsequenzen und rationaler Umgang. *Tierärztl. Praxis* 27 (G), 335-340
- Van den Bogaard A. E., Hazen M. J., Kriele C. P. (1992): Rationale for treatment of retained placenta in cows with neomycin and metronidazole. *Vet. Rec.*, 130 (16): 349-350
- Vandeplassche M. (1981). Neue Vergleichende Aspekte der Involution und puerperalen Metritis bei Stute, Kuh und Sau. *Monatsh Veterinärmed.*; 36: 804-807
- Vandenplassche M., Bouters R. (1982): The impact of gynaecological and obstetrical problems resulting out of pregnancy and parturition. In: Karg H., Schallenberger E. (Hrsg.): *Factors influencing fertility in the postpartum cow*, Martinus Nijhoff Publishing, The Hague, 30-44
- Vanholder T., Opsomer G., De Kruif A. (2006): Aetiology and pathogenesis of cystic ovarian follicles in dairy cattle. A review. *Reprod. Nutr. Dev.* 46: 105- 119

- Van Werven T., Schukken Y. H., Lloyd J., Brand A., Heeringa H. T., Shea M. (1992): The effects of duration of retained placenta on reproduction, milk production, postpartum disease and culling rate. *Theriogenology* 37, 1191-1203
- Varadin M., Borjanovic S., Jalsovec A., Urosec D., Ugarak M. (1985): Die parenterale Behandlung der Nachgeburtshaltung bei Kühen. *Schweiz. Arch. Tierheilkd.* 127 (4): 279-289
- Veronesi M. C., Battocchio M., Cairoli F., Comin A., Isola M. (2003): Recovery rate and recovery time in cows with luteal and follicular ovarian cysts after treatment with buserelin. *Vet. Res. Commun. Suppl* 1: 631-633
- Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 des Rates vom 26. Juni 1990 zur Schaffung eines Gemeinschaftsverfahrens für die Festsetzung von Höchstmengen für Tierarzneimittelrückstände in Nahrungsmitteln tierischen Ursprungs. *Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften*, Nr. L 224 vom 18.8.1990, S. 1-8
- VICH (2000): International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Products: VICH Topic GL 9, Guideline on Good Clinical Practices. <http://www.emea.eu.int/pdfs/vet/vich/059598en.pdf> (Stand 1.9.2004); zitiert aus Arlt und Heuwieser (2005)
- Vogler G. (1965): Die Behandlung der Ovarialzyste des Rindes durch intrazystöse Injektion von Chorion-Gonadotropin. *Wien. Tierärztl. Monatsschr.* 52 (11): 1002-1005
- Vogler G. (1973): Sterilitätsursachen und Behandlungserfolg bei über tausend nichtaufnehmenden Rindern. *Wiener Tierärztl. Monatsschr.*, 60: 16-21
- Vogt E. (1955): Behandlung der Nachgeburtshaltung mit Lactat-Semifuran und Semifuran-Pepkapseln. *Der prakt. Tierarzt* 4: 89-92
- Waage S., Breukink H.J., Luthmann J., Leifsson P., Kjærns G., Aaes O., Nielsen C., Pyörälä S., Bertašius A., Sederviius A., Ostitis U., Ødegaard A. (1993): Milk fever: Identification of potential areas of research. Summary of group discussion. *Acta Vet. Scand.* 89: 155–156

- Waelchli R. O., Thun R., Stocker H. (1999): Effect of flunixin meglumine on placental expulsion in dairy cattle after a caesarian. *Vet. Rec.*, 144: 702-703
- Wagner E. (1960): Der Einfluß von Aureomycin-Obletten auf Gesundheit und Leistung von Kühen mit Nachgeburtsverhaltung. *Tierärztl. Umsch.*, 22-24
- Wango E. O., Heap R. B., Wooding F. B. P. (1992): Regulation of steroid synthesis in isolated binucleate cells of the placenta in sheep and goats. *J. Reprod. Fert.* 94, 203-211
- Wayman O., Asdell S. A. (1952): Studies in the physiology of bovine nymphomania. *Cornell. Vet.* 42, 296–303
- Wehner W. (1964): Zum Festliegen des Rindes und der Calcium-Magnesium-Therapie. *Tierärztl. Umsch.*, 563-564
- Wehrle R. D. (1974): Endoskopische Untersuchungen am großzystisch veränderten Ovar des Rindes vor und nach Applikation von Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH). Hannover, tierärztl. Hochschule, Diss.
- Wentink G. H., Van den Ingh T. S. G. A. M. (1993): Nadelige effekten van calcium-chloride bevattende produkten na orale applicatie bij runderen. *Tijdschr. Diergeneeskd.* 118, 266–268
- Wetherill G. D. (1965): Retained placenta in the bovine. A brief review. *Can. Vet. J.* 6 (11): 290-294
- Wettke K., Jahn J. (1971 I): Zur Untersuchung und Behandlung der Herdensterilität in Rinderbeständen. *Dtsch. Tierärztl. Wschr.*, 78, 437-460
- Wettke K., Jahn J., Reißhauer K. (1971 II): Möglichkeiten von Diagnostik und Therapie in Rinderbeständen bei Erkrankungen an Herdensterilität oder Festliegen. *Tierärztl. Umsch.*, 278-282
- White M. E., Erb H. (1980): Treatment of ovarian cysts in dairy cattle. A decision analysis. *Cornell Vet.* 70 (3): 247-257

- Whitemore H. L., Hurtgen J. P., Mather E. C., Seguin B. E. (1979): Clinical response of dairy cattle with ovarian cysts to single or repeated treatments of gonadotropin-releasing hormone. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 174, 1113–1115
- Wichert P. (2005): Evidenzbasierte Medizin (EBM)- Begriff entideologisieren. *Deutsches Tierärzteblatt* 11: 1250-1251
- Wiese E. (1928): Ein Beitrag zur Kenntnis der Geschlechtshormone. *Berl. Tierärztl. Wochenschr.* 44, 353–354
- Williams W. F., Margolis M. F., Manspeaker J., Douglass L. W., Davidson J. P. (1987): Peripartum changes in the bovine placenta related to fetal membrane retention. *Theriogenology* 28, 213-223
- Williams W. L. (1921): The disease of the genital organs of domestic animals. Published by the author, Ithaca, 395–409
- Williams W. L., Williams W. W. (1923): Nymphomania of the cow. *North Am. Vet.* 4, 232–241
- Wiltbank M. C. (1998): Information on regulation of reproductive cyclicity in cattle. *Proceed. 31th Annual Conference, American Association of Bovine Practitioners, Spokane, Washington, 24. - 26.9.1998*, 26–33
- Winkler O. (1957): Praktische Erfahrungen mit Lotagen bei Puerperalerkrankungen und der Sterilitätsbehandlung des Rindes. *Wien. Tierärztl. Mschr.* 44, 172-175
- Woicke J., Schoon, H. A., Heuwieser W., Schulz L. C. L., Grunert E. (1986): Morphologische und funktionelle Aspekte plazentarer Reifungsmechanismen beim Rind. *J. Vet. Med. A, Physiology, Pathology, Clinical Medicine* 33, 660-667
- Wollgarten B. (1995): Therapie des Ovarialzystensyndroms beim Rind durch Injektion eines unspezifischen Reizmittels an ovarikorrepondierende Akupunkturpunkte. *Reprod. Dom. Anim.* 30, Suppl. 3, 166
- Wollgarten B. (1996): Die Akupunkturinjektion zur Therapie des Ovarialzystensyndroms beim Rind. *Tierärztl. Umschau* 51, 754–758

- Wooding und Wathes (1980): Binucleate cell migration in the bovine placentome. *J. Reprod. Fertility* 59 (2), 425-30
- Wooding F. B. P. (1992): Current topic: The synepitheliochorial placenta of ruminants: binucleate cell fusions and hormone production. *Placenta* 13, 101-113
- Woolums A. R., Peter A. T. (1994): Cystic ovarian condition in cattle. Part II. Pathogenesis and treatment. *Compend. contin. Educat. Pract. Vet.* 16, 1247-1252
- Wunderli A. (1955): Untersuchungen über die Wirksamkeit von Equoman-Mack (Equines Serumgonadotropin) und Chorioman-Mack (Humanes Choriongonadotropin) bei Störungen der Ovarialtätigkeit des Rindes. Zürich, Univ., veterinär-med. Fak., Diss.
- Yamada O., Todoroki J., Takahashi T., Hashizume K. (2002): The dynamic expression of extracellular matrix in the bovine endometrium at implantation. *J. Vet. Med. Sci.* 64, 207-214
- Yamauchi M., Ashida K. (1953): Studies on the ovarian cyst in the cow. I. Hormonal treatment. *Jap. J. Vet. Sci.* 17, 315–325
- Yamauchi M. (1955): Studies on the ovarian cyst in the cow. IV. The course of recovery from ovarian follicle cyst by the chorionic gonadotrophin therapy. *Jap. J. Vet. Sci.* 17, 47–57
- Yaniz J. L., Murugavel K., Lopez-Gatius F. (2004): Recent developments in oestrous synchronization of postpartum dairy cows with and without ovarian disorders. *Reprod Domest Anim.*, 39 (2): 86-93
- Youngquist R. S. (1988): Anestrus and infertility in the cow. In: J. A. Laing, B. J. Brinlay Morgan, W. C. Wagner (edit.): *Fertility and infertility in veterinary practice.* 4th edn., Baillière Tindall, London, Philadelphia, 91-112
- Youngquist R. S., Braun W. F. Jr. (1986): Management of infertility in the cow. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 189 (4): 411-414
- Yusuf S., Cairns J., Camm J., Fallen E., Gersh B. (1998): *Evidence based cardiology.* London: B.M.J. Publishing Group

- Zaied A. A., Garverick H. A., Kesler D. J., Bierschwal C. J., Elmore R. G., Younquist R. S. (1981): Luteinizing hormone response to estradiol benzoate in cows post partum and cows with ovarian cysts. *Theriogenology* 16, 349–358
- Zangger R. (1859): Heilung der Stiersucht durch manuelle Hilfe. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 15, 280-282
- Zaremba W., Heuwieser W., Ahlers D. (1985): Ovarialhämatom und -blutungen bei einer Kuh infolge manueller Zystensprengung. *Tierärztl. Prax.* 13, 29–32
- Zemjanis R. (1970): *Diagnostic and therapeutic techniques in animal reproduction.* 2nd edn. Williams and Wilkins Company, Baltimore, 63-70
- Zepperitz H., Gurtler H., Glatzed E. (1989): Einfluß einer Applikation von Parevert und Calciumgluconat-Infusionslösung auf die Konzentrationen an ionisiertem Calcium im Blut und anderen Mineralstoffen im Blutplasma bei gesunden und an Gebärparese erkrankten Kühen. *Monatshefte für Veterinärmedizin*, 44: 23, 830-835; 26 ref
- Zepperitz H. (1990): Untersuchungen zur klinischen und klinisch-chemischen Diagnostik der Gebärparese. *Monatsh. Vet. Med.* 45, 859-864
- Zepperitz H. (1993): Untersuchungen über die Eignung von 1alpha-Hydroxycholecalciferol zur Prophylaxe von Gebärpareserezidiven der Milchkuh. *Tierärztl. Praxis*, 21: 19–25
- Zerbe H., Gregory L., Grunert E. (1999): Zur Behandlung ovariell bedingter Zyklusstörungen beim Milchrind mit Progesteron-abgebenden Vorrichtungen. *Tierärztl. Umsch.* 54: 189-192
- Zerbe H., Harxhi E., Bienek A., Boos A. (1999 II): Neue Aspekte zu Diagnose und Therapie der Ovarialzysten des Rindes. *Prakt. Tierarzt* 80, Colleg. Vet. XXIX (1999), 63-68
- Zerle F. (1963): Zur intrazystösen Behandlung mit Chorioman. *Tierärztl. Umsch.* 367-369
- Zeruhn M., Bergmann J., Engelhard T., Heuwieser W. (2000): Zur Inzidenz und Behandlung der zystischen Ovardegeneration. *Reprod. Dom. Anim.* 35, 32

- Zinnbauer H. (1962): Die therapeutische Wirkung von Prednisolon auf die Nachgeburtshaltung beim Rind nach Kaiserschnitten. Wiener Tierärztl. Mschr., 176-180
- Zinnbauer H. (1962): Die therapeutische Wirkung von Prednisolon auf die Nachgeburtshaltung beim Rind nach Kaiserschnitten. Wien. Tierärztl. Mschr. 176-180
- Zschokke E. (1898): Über die Ursachen der Unfruchtbarkeit des Rindes. Landwirtschaftliches Jahrbuch der Schweiz 12, 252–272
- Züchner L., Busch W., Bach S., Böhme H., Köhler H. (1981): Untersuchungen der Therapie der Ovarialzysten des Rindes mit dem Gonadotropin-Releasing-Hormon "Gn-RH vet. Berlin-Chemie". Monatsh. Veterinärmed. 36, 482–485
- Zulu V. C., Nakao T., Yamada K., Moriyoshi M., Nakada K., Sawamukai Y. (2003): Clinical response of ovarian cysts in dairy cows after PRID treatment. J. Vet. Med. Sci., 65 (1): 57-62

10.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Organigramm der Sekundären Studien nach Greenhalgh (2003).....	11
Abbildung 2: Organigramm der Primären Studien-Typen nach Cockcroft und Holmes (2003)	13
Abbildung 3: Evidenzpyramide nach Holmes und Cockcroft (2004). Links: Evidenzpyramide in der Humanmedizin; Beweisstärke der wissenschaftlichen Literatur nimmt von oben nach unten (von 1 bis 9) ab. Rechts: Evidenzpyramide in der Veterinärmedizin; keine hierarchische Gliederung der wissenschaftlichen Daten möglich. Die persönliche Meinung von Wissenschaftlern oder Professoren wird ebenso zur Problemlösung zu Rate gezogen wie persönliche Erfahrungen oder wissenschaftliche Texte jeder Art. Eine Orientierung an der höchsten Evidenzstärke ist nicht möglich.....	17
Abbildung 4: Verteilung veterinärmedizinischer Artikel, die sich mit der Therapie der Ovarialzyste beim Rind befassen, auf die Jahre 1950 bis 10. Juni 2009 (n = 260).....	62
Abbildung 5: Prozentuale Verteilung der Publikationen zum Thema Therapie der Ovarialzysten des Rindes eingeteilt in Jahrzehnte (n = 260).....	63
Abbildung 6: Verhältnis englisch- zu deutschsprachigen Artikeln zum Thema Therapie der Ovarialzysten des Rindes (n = 260).....	63
Abbildung 7: Verteilung veterinärmedizinischer Artikel, die sich mit dem Thema Therapie der Hypocalcämie post partum des Rindes befassen, auf die Jahre 1950 bis 10. Juni 2009 (n = 87)	64
Abbildung 8: Prozentuale Verteilung der Publikationen zum Thema Therapie der Hypocalcämie post partum des Rindes in den entsprechenden Jahrzehnten (n = 87).....	64
Abbildung 9: Verhältnis englisch- zu deutschsprachiger Artikel zum Thema Therapie der Hypocalcämie post partum des Rindes (n = 87).....	65
Abbildung 10: Verteilung veterinärmedizinischer Artikel, die sich mit der Therapie der Nachgeburtshaltung des Rindes befassen, auf die Jahre 1950 bis 2008 (n = 92).....	65
Abbildung 11: Prozentuale Verteilung der Publikationen zum Thema Therapie der Nachgeburtshaltung des Rindes in den entsprechenden Zeiträumen (n = 92)	66

Abbildung 12: Verhältnis englisch- zu deutschsprachigen Artikeln zum Thema Therapie der Nachgeburtshaltung des Rindes (n = 92)	66
Abbildung 13: Veröffentlichungszeitpunkt der verblindeten, randomisierten, kontrollierten Studien und randomisierten, kontrollierten Studien zum Thema Therapie der Ovarialzysten des Rindes (n = 33).....	79
Abbildung 14: Veröffentlichungsdaten der verblindeten, randomisierten, kontrollierten Studien und randomisierten, kontrollierten Studien zum Thema Therapie der Hypocalcämie post partum des Rindes (n = 14).....	79
Abbildung 15: Veröffentlichungsdaten der verblindeten, randomisierten, kontrollierten Studien und randomisierten, kontrollierten Studien zum Thema Therapie der Nachgeburtshaltung des Rindes (n = 24)	80

10.4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Hierarchie der wissenschaftlichen Evidenz nach Bassler und Antes (2000)	14
Tabelle 2: Evidenzhierarchie nach Guyatt et al. (1995)	15
Tabelle 3: Zystentypen nach Grunert et al. (1997).....	33
Tabelle 4: Einteilung der Gebärparesetypen anhand nachweisbarer Elektrolytveränderungen.....	38
Tabelle 5: Einteilung der Gebärpause nach Staufenbiel (2002)	39
Tabelle 6: Kriterien zur Einteilung der Studientypen/ Studienarten.....	57
Tabelle 7: Häufigkeit der Verwechslungen zwischen Studientypen im Themenbereich Therapie der Ovarialzysten beim Rind (n = 260); A = systematischer Review, A2 = nicht-systematischer Review, B = Metaanalyse, C = verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie, D = randomisierte, kontrollierte Studie, E = „andere kontrollierte Studie“, F = Kohorten-Studie, G = Fall-Kontroll-Studie, H = Fallserie, I = Einzelfallbeschreibungen, J = Expertenmeinungen/ Editorials/ Consensus Reports, K = nicht einteilbar; alle Angaben in Prozent.....	68
Tabelle 8: Häufigkeit der Verwechslungen zwischen Studientypen im Themenbereich Therapie der Hypocalcämie beim Rind (n = 87); A = systematischer Review, A2 = nicht-systematischer Review, B = Metaanalyse, C = verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie, D = randomisierte, kontrollierte Studie, E = „andere kontrollierte Studie“, F = Kohorten-Studie, G = Fall-Kontroll-Studie, H = Fallserie, I = Einzelfallbeschreibungen, J = Expertenmeinungen/ Editorials/ Consensus Reports, K = nicht einteilbar; alle Angaben in Prozent.....	70
Tabelle 9: Therapie der Nachgeburtshaltung beim Rind (n = 92); A = systematischer Review, A2 = nicht-systematischer Review, B = Metaanalyse, C = verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie, D = randomisierte, kontrollierte Studie, E = „andere kontrollierte Studie“, F = Kohorten-Studie, G = Fall-Kontroll-Studie, H = Fallserie, I = Einzelfallbeschreibungen, J = Expertenmeinungen/ Editorials/ Consensus Reports, K = nicht einteilbar; alle Angaben in Prozent.....	71

Tabelle 10: Einteilung der Literatur nach Studientyp: Therapie der Ovarialzysten des Rindes (n = 260)	72
Tabelle 11: Einteilung der Literatur nach Studientyp zum Thema der Therapie der Hypocalcämie post partum des Rindes (n = 87).....	73
Tabelle 12: Einteilung der Literatur nach Studientyp zum Thema der Therapie der Nachgeburtshaltung des Rindes (n = 92)	73
Tabelle 13: Übersicht über die Studienqualität der Publikationen zum Thema Therapie der Ovarialzysten des Rindes anhand festgelegter, einzelner Qualitätskriterien (Studientyp, Anzahl der Tiere, Rasse, Alter der Tiere); n = 127.....	139
Tabelle 14: Übersicht über die Studienqualität der Publikationen zum Thema Therapie der Ovarialzysten des Rindes anhand festgelegter, einzelner Qualitätskriterien (Einschlusskriterien, Kontrollgruppe, Randomisierung, Verblindung, Therapie, Therapieerfolg); n = 127	146
Tabelle 15: Übersicht über die Studienqualität der Publikationen zum Thema Therapie der Hypocalcämie post partum des Rindes anhand festgelegter, einzelner Qualitätskriterien (Studientyp, Anzahl der Tiere, Rasse, Alter der Tiere); n = 35	176
Tabelle 16: Übersicht über die Studienqualität der Publikationen zum Thema Therapie der Hypocalcämie post partum des Rindes anhand festgelegter, einzelner Qualitätskriterien (Diagnose, Kontrollgruppe, Randomisierung, Verblindung, Therapieerfolg); n = 35	179
Tabelle 17: Übersicht über die Studienqualität der Publikationen zum Thema Therapie der Nachgeburtshaltung des Rindes anhand festgelegter, einzelner Qualitätskriterien (Studientyp, Anzahl der Tiere, Rasse, Alter der Tiere); n = 36	190
Tabelle 18: Übersicht über die Studienqualität der Publikationen zum Thema Therapie der Nachgeburtshaltung des Rindes anhand festgelegter, einzelner Qualitätskriterien (Einschlusskriterien, Kontrollgruppe, Randomisierung, Verblindung, Therapie/Dosis, Therapieerfolg); einbezogen wurden nur Studientyp C = verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie, D = randomisierte, kontrollierte Studie, E = „andere kontrollierte Studie“; n = 36.....	192

Selbständigkeitserklärung

„Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“

Usingen, den 05. August 2009

Nicola Weigel

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Wehrend für die Überlassung des Themas. Seine geduldige Betreuung und sein Verständnis dafür, dass es berufsbedingt „manchmal“ zeitlich länger dauerte, haben entscheidend dazu beigetragen, dass ich diese Arbeit fertig stellen konnte.

Herrn Schmitt danke ich für seine Hilfsbereitschaft, mich bei der Literatursuche in den Gießener Unibibliothek-„Katakomben“ zu unterstützen.

Ich danke auch den Peer Reviewern für ihre Zeit und Mühe, die sie für die Bewertung der unzähligen Veröffentlichungen aufgebracht haben.

Ich danke vor allem meinem Vater und meinen Schwestern Diana und Victoria, sowie meinem lieben Freund Simon, für deren Unterstützung und die „Rund-um-die-Uhr-Seelensorge“.

Ich danke meiner Maike und meinen Freundinnen Tina, Bea, Sonja, Nanni und Franzi für ihre Anfeuerungsrufe vor allem vor der Zielgeraden und für ihre Freundschaft.

Ich danke meinem Mann Jens dafür, dass er so sehr von meinen Fähigkeiten überzeugt ist und immer mehr an mich glaubt als ich es tue!



edition rientroppe

VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-5524-0



9 783835 195524 0