

## Homöopathie – putzmunter

In den letzten Wochen und Monaten wurde ja lauthals öffentlich über die Unwissenschaftlichkeit, Unbrauchbarkeit, ja Gefährlichkeit der Homöopathie nachgedacht. Diese Wellen rollen seit 200 Jahren regelmäßig über die Homöopathie. Daher schien es mir geboten, eine Zusammenschau von Forschungsergebnissen zu erstellen, die die Homöopathie zum Gegenstand haben. Was nicht im Journal Club Platz hatte, wurde teilweise in den Abstract Service ausgelagert.

Die erste Serie von Artikeln kreist um die Wiener Studie zu Homöopathie bei Krebs. Seit Jahren bietet Prof. Michael Frass in der österreichischen Hauptstadt eine Homöopathiebehandlung an. In einer ersten Studie wurden retrospektiv alle Fälle mit sehr negativen Prognosen mit Daten aus der Literatur verglichen. Daraus ergab sich ein Überlebensvorteil für Homöopathiepationen. Diese Studie wurde kritisiert. Nun haben Frass et al. diese Kritik mit mithilfe der Wiener Biometrie entkräftet, indem sie eine Reanalyse der originalen Daten mit echten Kontrolldaten gepaart und einige Adjustierungen vorgenommen haben. Diese Reanalyse zeigt: Patienten mit infauster Prognose, die zusätzlich Homöopathie in Anspruch nehmen, haben in der Tat eine etwa 50% größere Chance, länger zu leben. Und auch eine neue pragmatische, randomisierte Studie belegt, dass Homöopathiepationen eine bessere Lebensqualität haben als allein konventionell behandelte. Es gibt also keinen Grund, der Homöopathie zu attestieren, sie sei gefährlich, weil sie Patienten von Behandlungen fernhalte – alle Homöopathiebehandlung war zusätzlich –, oder zu suggerieren, sie mache Patienten falsche Hoffnungen: Die Hoffnung ist berechtigt.

Die französische EPI-Kohorte ist eine national gezogene Zufallsstichprobe von Ärzten, die nach ihrer Praxis in konventionelle, gemischte und vorwiegend homöopathisch tätige aufgeteilt werden können. Alle Patienten dieser Praxen wurden von Grimaldi-Bensouda et al. an 1 Tag befragt und verschiedene Parameter, etwa spezifische Fragen zu Angst und Depression, später telefonisch erfasst. Die erste Studie zu Angst und Depression zeigt: homöopathisch behandelten Patienten geht es besser. Vielleicht vor allem deshalb, weil deren Ärzte viel weniger konventionelle Pharmaka verwenden – oder weil ihnen die Homöopathie hilft. Vielleicht trifft auch beides zu. Das ist eine gute Nachricht für Patienten und das Gesundheitssystem.

Eine etwas komplexe Studie von Thieves et al. aus der Grundlagenforschung bringt Licht ins Dunkel: Sie zeigt nämlich anhand eines theoretischen Modells, das Francis Beauvais vor einiger Zeit ins Spiel gebracht hat, dass vermutlich in der Tat mit Verschränkungseffekten zu rechnen ist und was das für die Forschung bedeutet. Ein wichtiger Schritt, wie mir scheint.

Zu guter Letzt bespricht P. Christian Endler eine Sondernummer der Zeitschrift «Homeopathy», in der er 20 Jahre nach seiner Sammlung über homöopathische Forschung allen Modellen nachgeht, die damals vorgestellt wurden. Er stellt fest: Die meisten Modelle sind weiterentwickelt worden und geben Grund zur Hoffnung.

Viel Vergnügen bei der Lektüre.

Harald Walach, Frankfurt/O.

**Gaertner K, Müllner M, Friehs H, Schuster E, Marosi C, Muchitsch I, et al: Additive homeopathy in cancer patients: retrospective survival data from a homeopathic outpatient unit at the Medical University of Vienna. Complement Ther Med 2014;22:320–332.**

*Background:* Current literature suggests a positive influence of additive classical homeopathy on global health and well-being in cancer patients. Besides encouraging case reports, there is little if any research on long-term survival of patients who obtain homeopathic care during cancer treatment.

*Design:* Data from cancer patients who had undergone homeopathic treatment complementary to conventional anti-cancer treatment at the Outpatient Unit for Homeopathy in Malignant Diseases, Medical University Vienna, Department of Medicine I, Vienna, Austria, were collected, described and a retrospective subgroup-analysis with regard to survival time was performed. Patient inclusion criteria were at least three homeopathic consultations, fatal prognosis of disease, quantitative and qualitative description of patient characteristics, and survival time.

*Results:* In four years, a total of 538 patients were recorded to have visited the Outpatient Unit Homeopathy in Malignant Diseases, Medical University Vienna, Department of Medicine I, Vienna, Austria. 62.8% of them were women, and nearly 20% had breast cancer. From the 53.7% (n = 287) who had undergone at least three homeopathic consultations within four years, 18.7% (n = 54) fulfilled inclusion criteria for survival analysis. The surveyed neoplasms were glioblastoma, lung, cholangiocellular and pancreatic carcinomas, metastasized sarcoma, and renal cell carcinoma. Median overall survival was compared to expert expectations of survival outcomes by specific cancer type and was prolonged across observed cancer entities (p < 0.001).

*Conclusion:* Extended survival time in this sample of cancer patients with fatal prognosis but additive homeopathic treatment is interesting. However, findings are based on a small sample, and with only limited data available about patient and treatment characteristics. The relationship between homeopathic treatment and survival time requires prospective investigation in larger samples possibly using matched-pair control analysis or randomized trials.

**Gleiss A, Frass M, Gaertner K.: Re-analysis of survival data of cancer patients utilizing additive homeopathy. Complement Ther Med 2016;27:65–67.**

In this short communication we present a re-analysis of homeopathic patient data in comparison to control patient data from the same Outpatient's Unit 'Homeopathy in malignant diseases' of the Medical University of Vienna. In this analysis we took account of a probable immortal time bias. For patients suffering from advanced stages of cancer and surviving the first 6 or 12 months after diagnosis, respectively, the results show that utilizing homeopathy gives a statistically significant (p < 0.001) advantage over control patients regarding survival time. In conclusion, bearing in mind all limitations, the results of this retrospective study suggest that patients with advanced stages of cancer might benefit from additional homeopathic treatment until a survival time of up to 12 months after diagnosis.

**Frass M, Friehs H, Thallinger C, Sohal NK, Marosi C, Muchitsch I, et al: Influence of adjunctive classical homeopathy on global health status and subjective wellbeing in cancer patients – a pragmatic randomized controlled trial. Complement Ther Med 2015;23:309–317.**

The use of complementary and alternative medicine has increased over the past decade. The aim of this study was to evaluate whether homeopathy influ-

enced global health status and subjective wellbeing when used as an adjunct to conventional cancer therapy.

*Design:* In this pragmatic randomized controlled trial, 410 patients, who were treated by standard anti-neoplastic therapy, were randomized to receive or not receive classical homeopathic adjunctive therapy in addition to standard therapy. The study took place at the Medical University Vienna, Department of Medicine I, Clinical Division of Oncology.

*Main outcome measures:* The main outcome measures were global health status and subjective wellbeing as assessed by the patients. At each of three visits (one baseline, two follow-up visits), patients filled in two different questionnaires.

*Results:* 373 patients yielded at least one of three measurements. The improvement of global health status between visits 1 and 3 was significantly stronger in the homeopathy group by 7.7 (95% CI 2.3–13.0, p = 0.005) when compared with the control group. A significant group difference was also observed with respect to subjective wellbeing by 14.7 (95% CI 8.5–21.0, p < 0.001) in favor of the homeopathic as compared with the control group. Control patients showed a significant improvement only in subjective wellbeing between their first and third visits.

*Conclusion:* Results suggest that the global health status and subjective wellbeing of cancer patients improve significantly when adjunct classical homeopathic treatment is administered in addition to conventional therapy.

**Kommentar**



Harald Walach, Frankfurt/O.

Die 3 oben genannten Publikationen, mit denen sich dieser Kommentar befasst, gehören zusammen, da sie sich auf den gleichen Datensatz beziehen. Gaertner et al. hatten in der ersten Publikation von allen 538 Patienten am Allgemeinen Krankenhaus in Wien, die eine Krebsdiagnose erhalten und anschließend die Homöopathie in Anspruch genommen hatten, diejenigen 54 ausgesucht, die einen inkurablen Tumor hatten. Deren Überlebenszeit wurde retrospektiv analysiert. Die Patienten mussten mindestens 3 homöopathische Konsultationen bekommen haben; Kinder und unvollständige Datensätze sowie Patienten mit Krebsarten, die eine vergleichsweise gute Prognose hatten, wurden ausgeschlossen. Übrig blieben also diese 54 Patienten mit sehr aggressiven Tumoren und sehr schlechter Prognose, etwa Pankreaskarzinom, Lungenkarzinom, metastasiertes Sarkom, Glioblastom im Stadium IV, metastasiertes Nierenzellkarzinom, also Patienten mit eigentlich tödlicher Prognose und relativ kurzer Überlebenszeit nach Diagnosestellung. Zu diesen Tumoren wurden aus der Literatur durchschnittliche Überlebenszeiten extrahiert, also historische Kontrollen erzeugt und darüber ein statistischer Vergleich der Überlebenszeiten errechnet. Alle homöopathisch behandelten Patienten hatten auch eine konventionelle Therapie erhalten, und die Homöopathie wurde zusätzlich, also komplementär, zur konventionellen Therapie angewandt. Die 54 homöopa-

thisch behandelten Krebspatienten erreichten eine deutlich höhere mediane Überlebenszeit als dies in der Literatur dokumentiert war – unabhängig von der Krebsart. Beim metastasierten Nierenzellkarzinom beispielsweise beträgt die in der Literatur dokumentierte mediane Überlebenszeit nach Diagnose 26,4 Monate; die homöopathisch behandelten Patienten überlebten im Median 61,4 Monate. Beim Glioblastom im Stadium IV liegt die mediane Überlebenszeit bei 14,6 Monaten; bei den homöopathisch behandelten Patienten waren es 19 Monate. Insgesamt und über alle diagnostischen Kategorien hinweg ist dieser Unterschied deutlich statistisch sichtbar. Die Autoren drücken es so aus: 65% der homöopathisch behandelten Patienten erzielten gleich lange oder längere Überlebenszeiten als nur 20% der aus der Literatur bekannten Patienten. Damit haben die Autoren einen interessanten Befund vorgelegt, der meines Wissens zum ersten Mal dokumentiert, was Homöopathen schon lange behaupten, dass nämlich mit homöopathischer Behandlung auch eine Verlängerung der Lebenszeit beobachtbar ist. Wir hatten in unserer eigenen Studie darauf Hinweise gefunden, konnten aber aufgrund zu kleiner Zahlen keine schlüssigen Belege vorlegen [1, 2]. Die Autoren bewerteten ihren Befund aus meiner Sicht richtig als Hinweis, dem man in einer sorgfältigeren Analyse, vor allem mit zeitgleich erhobenen und in wichtigen prognostischen Variablen vergleichbaren Kontrollpatienten, nachgehen müsse.

Norbert Aust, der das Kritikernetzwerk zur Homöopathie initiiert hat, weist in seinem Brief an die Herausgeber auf einen potenziellen Fehler in der Auswertung dieser Studie hin, den sogenannten «immortal time bias». Darunter versteht man, dass Patienten Lebenszeit ansammeln, wenn sie im Vergleich mit Kontrollpatienten erst später in die Studie eingeschlossen werden, oder nochmals anders gesagt: vermutlich handelt es sich dann um Patienten mit besserer Prognose, die mit den anderen nicht vergleichbar sind. So sind etwa die Homöopathiepatienten mit Pankreaskarzinom, einem sehr aggressiven Krebs, im Durchschnitt erst nach 13 Monaten eingeschlossen worden, wohingegen die mediane Überlebenszeit von Patienten mit Pankreaskarzinom 6,6 Monate beträgt. Damit könnte es eine rechnerische Verzerrung gegeben haben, die sich zugunsten der Homöopathie ausgewirkt hat. Denn während bei den Kontrollpatienten in der Literatur die durchschnittlichen Überlebenszeiten ab dem Zeitpunkt der ersten Diagnose gerechnet wurden, könnte es ja sein, dass Patienten, die in die Homöopathiebehandlung und die entsprechende Dokumentation kamen, Überlebenszeit angesammelt haben, weil sie weniger schwer krank waren. Diejenigen, die bei Stellung der Diagnose schon sehr schwer krank waren und früher verstarben, hatten ja gar keine Chance, die Homöopathiebehandlung in Anspruch zu nehmen. Das ist aus meiner Sicht ein durchaus ernst zu nehmendes Argument.

Dieses Argument wird in der zweiten Publikation aufgegriffen: In ihrer Replik werten Gleiss et al. die ursprünglichen Daten von Gaertner et al. (2014) nochmals aus, indem sie die Kritik von Aust bezüglich des «immortal time bias» aufgreifen. Das ist spannend, weil hier nicht nur die Kontrollpatienten aus einem realen Pool genommen sind, sondern weil ein sogenanntes «Landmark Model» eingesetzt wird, das den «immortal time bias» berücksichtigt. Hier wird eingerechnet, dass ja Patienten, die schon verstorben sind,

nicht mehr die Homöopathie in Anspruch nehmen können und solche, die das tun, schon allein deshalb länger leben müssen. Patienten, die erst nach der Landmarke die Homöopathie in Anspruch nehmen, werden als Kontrollpatienten gerechnet. Dies ist also eine konservative Korrektur, bei der nur solche Kontrollpatienten in den Vergleich eingehen, die die vordefinierte Marke – z.B. 6 oder 12 Monate nach Diagnose – erreicht haben, also die gleiche Ausgangschance gehabt hätten, Homöopathie in Anspruch zu nehmen bzw. genauso lange zu überleben wie die Homöopathiepatienten. In diesem Modell zeigte sich bis zu einer Marke von 12 Monaten, dass zusätzliche Homöopathie bei Patienten mit fortgeschrittenem Krebs das Überleben signifikant verlängerte. Die Hazard Ratio (HR), also die Gefahr eines unmittelbaren Todes, war bei einer Marke von 6 Monaten 0,41 und bei 12 Monaten 0,59 in einer Intention-to-Treat-Analyse, bei der also alle Patienten, die eine Behandlung angestrebt haben, eingeschlossen wurden, unabhängig davon, ob sie diese dann auch erhalten haben oder vorzeitig ausgefallen sind. Diese Werte waren mit  $p < 0,001$  signifikant und besagen, dass Homöopathie die Chance eines vorzeitigen Todes um 59% bzw. um 41% reduziert. Bei einer Analyse, die nur die Patienten berücksichtigte, die auch tatsächlich alle Behandlungen wie geplant erhalten haben, betrug die Werte HR = 0,35 bzw. HR = 0,48. Hier hätte Homöopathie also die Gefahr vorzeitigen Sterbens um 65% bzw. 52% reduziert. Man kann also aufgrund dieser Reanalyse davon ausgehen, dass die ursprüngliche Schätzung relativ robust ist und eine homöopathische Zusatzbehandlung die Chance auf ein längeres Überleben um etwa 50% erhöht bzw. die Gefahr eines vorzeitigen Todes um die Hälfte reduziert. Auch hier ist klar: Die Schätzung könnte zu hoch sein, da Homöopathiepatienten anders sind; das haben wir dokumentiert [2]. Oder weil andere konfundierende Faktoren nicht berücksichtigt wurden. Das wäre nur in einer ausreichend großen randomisierten Studie zu klären.

Eine solche randomisierte Studie stellt nun die neueste und letzte oben aufgeführte Publikation dar. Hier wurden von 453 möglichen Patienten 410 randomisiert; die anderen verweigerten die Teilnahme. Nach der Randomisation fielen nochmals 37 Patienten aus, sodass 373 Patienten tatsächlich mindestens 1 Fragebogen ausfüllten. In dieser Studie wurde vor allem auf Lebensqualität fokussiert: Die Patienten füllten den Quality-of-Life-Fragebogen der European Organisation for Research and Treatment of Cancer aus, sowie eine visuelle Analogskala (VAS) zur Befindlichkeit. Hauptzielkriterien waren der allgemeine Gesundheitszustand und die VAS der Befindlichkeit. Diese wurden zur Baseline und zu jeweils 2 Nachuntersuchungszeitpunkten erhoben, die je 2 Monate auseinander lagen. Die Studie war also mit 4 Monaten relativ kurz. Und obwohl randomisiert mit großer Patientenzahl ergaben sich naturgemäß Schwankungen, vor allem was die Vollständigkeit der Fragebögen und der Ausgangswerte anging. Daher wurden die Daten mithilfe einer Kovarianzanalyse ausgewertet, die eine statistische Baseline-Adjustierung vornimmt, und daher ist es auch sinnvoll, die relativen Differenzunterschiede zu betrachten, wie die Autoren es taten. Diese Unterschiede zwischen Baseline und zweitem Follow-up waren sowohl für den Gesundheitszustand als auch für die Befindlichkeit in der Homöopathiegruppe größer. Diese verbesserte

sich in beiden Parametern stärker als die Kontrollgruppe. Auch im subjektiven Wohlbefinden verbesserte sich die Homöopathiegruppe signifikant gegenüber der Baseline, aber weniger stark. Insgesamt waren die Unterschiede zwischen den Gruppen signifikant und robust, auch bei verschiedenen konservativeren Interpolationsszenarien für fehlende Werte, und die Effektgröße war mit  $d = 0,85$  durchaus hoch, rechnet man die kurze Dauer der Studie und die doch recht inhomogene Patientengruppe mit ein.

Interessant ist an dieser Studie, dass die Homöopathieverordnung sehr homogen war: Prof. Frass war unter den Autoren der einzige Homöopath, und mit 60 min für die Erstverordnung und 30 min für die Folgekonsultationen bewegte er sich im üblichen Rahmen. Außerdem sind wichtige Größen, etwa die Anzahl der Patienten mit Chemotherapie und Bestrahlung sowie die prozentuale Aufteilung der Tumorentitäten, einigermaßen vergleichbar. Die Patienten der Homöopathiegruppe nahmen naturgemäß mehr andere alternative Verfahren in Anspruch, von Supplementen über Misteltherapie bis hin zu nicht näher spezifizierten Verfahren. Das lässt sich in einer pragmatischen Studie auch nicht vermeiden. Man sollte auch bedenken: In der Studie wurde nicht die Spezifität der homöopathischen Arznei untersucht. Unter Umständen dokumentiert sie einfach nur die Genialität von Michael Frass als Heiler. Für die Patienten ist es indes egal, was zur Verbesserung der Lebensqualität und des Gesundheitszustands beiträgt: die Person des Arztes, die Kügelchen, die aufgewendete Extrazeit oder alles zusammen, was wohl die wahrscheinlichste Erklärungsvariante ist. Festzuhalten ist, bei aller Begrenzung die wissenschaftlichen Studien immer innewohnt: Hier wurde zum ersten Mal im Rahmen einer pragmatischen, randomisierten wissenschaftlichen Studie gezeigt, dass zusätzliche Homöopathie nützlich in der Krebsbehandlung ist. Sie verbessert die Lebensqualität und das Wohlbefinden der Patienten. Jetzt wäre es schön, wenn wir noch Daten zur Überlebenszeit erhalten würden, vielleicht in ein paar Jahren. Aber auch ohne diese zeigt sich anhand dieser Serie von Studien aus Wien: Homöopathie ist alles andere als überflüssig. Und schon gar nicht gehört sie, wie einige Kritiker und selbsternannte Wissenschaftspäpste glauben machen wollen, auf den Müllhaufen der Medizingeschichte. Offenbar verbirgt sich doch ein kleines interessantes Geheimnis dahinter, das es zu ergründen gilt. Jedenfalls wäre das aus meiner Sicht die adäquate wissenschaftliche Einstellung angesichts all dieser Daten.

## Literatur

- 1 Rostock M, Naumann J, Güthlin C, Günther L, Bartsch HH, Walach H: Classical homeopathy in the treatment of cancer patients – a prospective observational study of two independent cohorts. *BMC Cancer* 2011;11:19.
- 2 Güthlin C, Walach H, Naumann J, Bartsch H-H, Rostock M: Characteristics of cancer patients using homeopathy compared with those in conventional care: a cross-sectional study. *Ann Oncol* 2010;21:1094–1099.

**Kommentar:** Prof. Dr. Dr. phil. Harald Walach, Institut für transkulturelle Gesundheitswissenschaften, Kulturwissenschaftliche Fakultät, Europa-Universität Viadrina, Große Scharnstraße 59, 15230 Frankfurt/O., Deutschland, walach@europa.uni.de

**Grimaldi-Bensouda L, Abenhaim L, Massol J, Guillemot D, Avouac B, Duru G, Lert F, Magnier AM, Rossignol M, Rouillon F, Begaud B; EPI3-LA-SER group: Homeopathic medical practice for anxiety and depression in primary care: the EPI3 cohort study. *BMC Complement Altern Med* 2016;16:125. <http://bmccomplementalternmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12906-016-1104-2>.**

**Background:** The purpose of the study was to compare utilization of conventional psychotropic drugs among patients seeking care for anxiety and depression disorders (ADDs) from general practitioners (GPs) who strictly prescribe conventional medicines (GP-CM), regularly prescribe homeopathy in a mixed practice (GP-Mx), or are certified homeopathic GPs (GP-Ho).

**Methods:** This was one of three epidemiological cohort studies (EPI3) on general practice in France, which included GPs and their patients consulting for ADDs (scoring 9 or more in the Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). Information on all medication utilization was obtained by a standardised telephone interview at inclusion, 1, 3 and 12 months.

**Results:** Of 1562 eligible patients consulting for ADDs, 710 (45.5 %) agreed to participate. Adjusted multivariate analyses showed that GP-Ho and GP-Mx patients were less likely to use psychotropic drugs over 12 months, with Odds ratio (OR) = 0.29; 95 % confidence interval (CI): 0.19 to 0.44, and OR = 0.62; 95 % CI: 0.41 to 0.94 respectively, compared to GP-CM patients. The rate of clinical improvement (HADS <9) was marginally superior for the GP-Ho group as compared to the GP-CM group (OR = 1.70; 95 % CI: 1.00 to 2.87), but not for the GP-Mx group (OR = 1.49; 95 % CI: 0.89 to 2.50).

**Conclusions:** Patients with ADD, who chose to consult GPs prescribing homeopathy reported less use of psychotropic drugs, and were marginally more likely to experience clinical improvement, than patients managed with conventional care. Results may reflect differences in physicians' management and patients' preferences as well as statistical regression to the mean.

## Kommentar



Michael Teut, Berlin

In der Epi3-Kohortenstudie wurden Patienten in französischen Hausarztpraxen prospektiv begleitet. Eingeschlossen in diese vorliegende Auswertung wurden Patienten mit Angst und Depressionen, die bei Einschlussuntersuchung mehr als 9 Punkte auf der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) aufwiesen. Die Daten wurden per Telefon-Survey erhoben. In die Studie willigten 710 Patienten ein. Das Ergebnis ist spannend: Patienten, die sich von ihrem Hausarzt homöopathisch behandeln ließen, hatten im Vergleich einen etwas besseren Therapieerfolg als die konventionell behandelten Patienten. Die Remissionsraten lagen nach 12 Monaten in der Homöopathiegruppe bei 18,5%, bei einer Kom-

bination aus konventioneller und homöopathischer Behandlung bei 22,5% und bei konventioneller Therapie alleine bei 13,9% der Patienten. Die homöopathisch behandelten Teilnehmer nahmen deutlich weniger psychotrope Medikamente ein (stabile Einnahme über 12 Monate von etwa 45% der Patienten; in der konventionell behandelten Gruppe sank die Nutzung psychotroper Medikation innerhalb von 12 Monaten von 86 auf 68%). Obwohl sich aus diesen vergleichenden Beobachtungen grundsätzlich keine therapeutische Kausalität zur homöopathischen Arzneitherapie ableiten lässt, zeigt die Studie doch erneut die Praxisrelevanz der homöopathischen Versorgung. Patienten mit Angst und Depressionen verbessern ihre Gesundheit auch außerhalb des konventionellen Settings und mit weniger konventionellen Medikamenten. Auch aus dieser Studie lässt sich der Schluss ziehen, dass therapeutischer Pluralismus, eine Diversität der Behandlungsangebote mit risikoärmeren Behandlungssystemen wie Homöopathie, einen Benefit für das Gesundheitssystem eines Landes darstellt, da so möglicherweise spezielle Patientengruppen mit besonderen Präferenzen aufgefangen werden und die Patienten damit zu ähnlich guten oder sogar besseren Therapieerfolgen kommen als im konventionellen System.

**Kommentar:** Dr. med. Michael Teut, Facharzt für Allgemeinmedizin und Homöopathie, Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Luisenstraße 57, 10117 Berlin, Deutschland, michael.teut@charite.de

### **Thieves K, Gleiss A, Kratky KW, Frass M: First evidence for Beauvais' hypothesis in a plant model. Homeopathy 2016;105:270–279.**

**Introduction:** Beauvais presented the application of a so-called 'quantum-like model of homeopathy' by introducing the idea of a type of randomization/unblinding which he called 'in situ'. He predicted that randomized studies based on this type of randomization/unblinding lead to more pronounced effects in placebo controlled randomized homeopathic trials. We designed an experiment regarding wheat germination and stalk length to investigate Beauvais' idea of 'in situ randomization/unblinding' using a homeopathic dilution of sulphur (LM VI) as compared to placebo as well as to water.

**Aim and method:** The primary aim of this double-blind randomized controlled experiment was to investigate whether there are differences of 'in situ randomization/unblinding' vs 'central randomization/unblinding' with respect to the effect of a homeopathic substance compared to placebo. The secondary aim of our study was to examine possible differences between the sulphur and the placebo group in the 'in situ' arm regarding germination and/or stalk growth of wheat seedlings measured after a seven days exposure. Wheat was treated either with sulphur LM VI, placebo, or water. The wheat grains were placed on glass lids and treatment was performed following the 'in situ randomization/unblinding' as well as 'central randomization/unblinding' method. Germination was measured and classified into three categories.

**Results:** Under 'in situ' randomization/unblinding the odds of a seed not to germinate is 40% lower if treated with sulphur compared to placebo ( $p = 0.004$ ). In contrast, these odds are practically equal in the 'central' meta-group ( $OR = 1.01$ ,  $p = 0.954$ ). Under 'in situ' randomization/unblinding the odds of a seed to germinate with a length  $\geq 1$  mm is practically equal if treated with sulphur or with placebo ( $OR = 0.96$ ,  $p = 0.717$ ). In contrast, these odds are 21% higher under sulphur compared to placebo in the 'central' meta-group ( $OR = 1.21$ ,  $p = 0.062$ ).

In summary, we found a sulphur effect that is significantly different between 'in situ' and 'central' randomization/unblinding relating to all three stages of germination.

### **Kommentar**



Harald Walach, Frankfurt/O.

Um dieses Experiment verstehen und einordnen zu können, muss man ein Bisschen zurückgehen, und zwar zu den legendären Versuchen von Benveniste. Dieser hatte ja bekanntlich geglaubt, mit einem Modell der Degranulation von Granulozyten nachweisen zu können, dass ultra-hochverdünnte Antigene eine Degranulation auslösen können. Diese Befunde publizierte er in «Nature», das eine Nachuntersuchung veranlasste, bei der die Befunde nicht ganz eindeutig waren [1, 2]. Daraufhin entwickelte Benveniste ein Modell der «digital biology», mit der er die «Information» über elektromagnetische Wege speichern bzw. weitergeben wollte. Er war fest davon überzeugt, dass es diesen Effekt gab, dass er auf stabile, kausale elektromagnetische Signale zurückging und dass nur eine widrige Umwelt diese bahnbrechenden Befunde nicht anerkennen wollte. Was den meisten nicht klar ist und auch Benveniste und seine Anhänger nicht klar genug kommuniziert hatten: Bereits die ursprünglichen Versuche der Degranulation waren alles andere als stabil. Manchmal funktionierten sie, manchmal nicht. Einige der Labors, die an der «Nature»-Publikation beteiligt waren, konnten den Effekt z.B. nicht finden; der Gesamteffekt war auf die Mittelung aller Daten zurückzuführen. Auch das «Digital-biology»-Modell, bei dem eine «Information» digital gespeichert und dann in ein standardisiertes Testsystem eingespielt wurde, erzeugte manchmal positive Befunde, manchmal nicht. Vor allem wenn einer der Versuchsleiter nicht anwesend war oder externe Personen das Experiment nach Protokoll, aber verblindet durchführten, verschwanden die Effekte und waren von Kontrollprozeduren nicht mehr zu unterscheiden [3]. Diese Situation nahm Francis Beauvais, ein Mitarbeiter von Benveniste der alle Experimente überblickte und überall dabei war, vor Kurzem zum Anlass, darüber nachzudenken, ob nicht möglicherweise die Information innerhalb des gesamten Testsystems einen quantenanalogen Charakter habe [4–6]. Er rekonstruierte dabei das Wissen über das Experiment bzw. die Prozeduren mithilfe des bekannten Quantenformalismus und zeigte, dass je nachdem, ob man das Experiment verblindet durchführt oder nicht, ob also das Wissen innerhalb des Systems verbleibt oder nach außen getragen wird, unterschiedliche Vorhersagen resultierten. Er verglich die Situation mit einem Interferome-

ter. In einem solchen Gerät kann Licht aufgeteilt werden, und das Lichtquant geht entlang 2 verschiedener Pfade. Am Ende überlagern sich die Lichtquanten wieder, und selbst wenn immer nur ein Quant durch den Apparat wandert, interferieren am Ende die Lichtquanten und erzeugen das berühmte Interferenzmuster, das suggeriert, dass Licht als Welle unterwegs ist. Lässt man also das System sich unangetastet entfalten, dann bleibt die Superposition der Wahrscheinlichkeitswelle erhalten. Wenn man aber eine Apparatur einbaut, die feststellen kann, auf welchem Weg das Lichtquant unterwegs ist, ein sogenanntes «which-path measurement», dann wird der Wellencharakter des Lichts zerstört. Die Teilchenatur kommt zum Vorschein, weil die Wahrscheinlichkeitswelle kollabiert, und das Messgerät lokalisiert das Lichtquant an einem von 2 Orten, aber mit gleicher Wahrscheinlichkeit. Beauvais hat nun ein verblindetes, randomisiertes Experiment mit einem solchen «which-path measurement» verglichen; das betrifft übrigens nicht nur die Homöopathie, sondern auch andere Experimente, aber im Rahmen der Homöopathie wird das Problem schnell sichtbar. Würde es funktionieren, hätten wir sozusagen klares Wissen darüber, auf welchem Weg der Effekt unterwegs ist. Das Experiment zerstört den Verschränkungscharakter und führt dazu, dass der Effekt in beiden Armen mit gleicher Wahrscheinlichkeit auftaucht, also sowohl im Verum- als auch im Placeboarm. Anders ausgedrückt: Spezifisch homöopathische Effekte tauchen auch unter Placebo auf, weil eine Art von «Verschmieren» stattfindet – etwas, das man in manchen Arzneimittelprüfungen sehr gut sehen kann [7]. Das Eindrucksvolle an Beauvais' Argumentation ist, dass er diese Überlegungen mit klarer formaler Analyse hinterlegt und die Wahrscheinlichkeiten errechnet, mit denen bestimmte Effekte auftreten müssten. Diese entsprechen ziemlich genau dem, was bei Benvenistes Experimenten über alle Versuche hinweg herausgekommen ist. Wer sich dafür interessiert, der sollte sich die Beauvais'schen Arbeiten unbedingt ansehen. Nun macht Beauvais eine klare Vorhersage: Solange das Wissen innerhalb des Systems verbleibt, bleibt die Verschränkung erhalten und der Effekt wird sichtbar. Versucht man, das Wissen nach draußen zu transportieren, zerbricht es. Mit anderen Worten: Wenn das System eine kausale Antwort, vergleichbar einem «which-path measurement», geben soll, dann zerbricht die Verschränkung, der Effekt wird zerstört und man erhält gleich wahrscheinliche Resultate in beiden Gruppen.

Diese Phänomenologie war es im Übrigen, die mich schon vor Jahren veranlasst hat, Homöopathie und andere Phänomene aus dem Bereich der Komplementärmedizin als Verschränkungsphänomene zu analysieren [8, 9], die sich aus einer generalisierten Quantentheorie ableiten lassen [10, 11]; dies ist auch auf andere Bereiche anwendbar [12, 13]. Eine Konsequenz unseres Modells besteht darin – analog zu dem, was Beauvais vorschlägt –, dass solche Effekte zusammenbrechen, wenn man ein System, das auf Verschränkungskorrelationen aufgebaut ist, in ein kausales epistemologisches Korsett zwängen will, etwa, indem man eine verblindete Studie durchführt, die genau einem solchen «which-path measurement» gleicht bzw. die versucht, Kausalität zu entdecken, wo es keine zu entdecken gibt [14].

Beauvais' Analyse zeigt nun einen Weg auf: Sie macht nämlich die Vorhersage, dass sich Ergebnisse von Experimenten danach unterscheiden, ob die Information über die Gruppenzuweisung innerhalb des Systems verbleibt oder nicht. Dies ist analog zur Situation beim Arzt; auch hier verbleibt die Information innerhalb des Systems. Keiner versucht eine «Messung» durchzuführen, also herauszufinden, ob hier mit kausaler Prozedur behandelt wurde oder nicht. Versucht man hingegen, die Information nach draußen zu bringen, so ist dies, analog einem «which-path measurement», der Versuch, die kausale Natur der zugrundeliegenden Vorgänge zu demonstrieren, und entspricht einem verblindeten Experiment. Wenn man nun ein Meta-Experiment macht, bei dem die eine Hälfte traditionell ist, also einem verblindeten, placebokontrollierten Experiment gleicht, und die andere Hälfte der praktischen Situation beim Arzt gleicht, dann müssten sich unterschiedliche Effekte zeigen. Beauvais nennt diese beiden Arten der Randomisation und des Experiments «zentral» oder «in situ». Bei der zentralen Randomisation wird die Zuweisung von Bedingungen zentral randomisiert, der Code wird außerhalb des Systems aufbewahrt, und bei einem positiven Ergebnis lässt sich auf einen kausalen Faktor schließen, der innerhalb des Experiments aktiv war. Bei der «In-situ»-Randomisation und Verblindung wird ebenfalls nach einem vorher erstellten Code randomisiert und verblindet, aber die Information verbleibt innerhalb des Systems und wird irgendwo weggeschlossen. Bei der Entblindung wird sofort nach jeder Messung das Ergebnis weitergegeben, wenn die Bedingung «in situ» ist. Oder aber alle Ergebnisse werden erst eingesammelt, weitergeleitet, ausgewertet und dann entblindet, wenn dies die zentrale Randomisationsbedingung ist. Anders ausgedrückt: Bei «in situ» ist nicht wirklich ein starker kausaler Schluss möglich, weil immer jemand kommen und behaupten könnte, man hätte ja schummeln können, weil Code und Verblindungsschlüssel in der Schublade lagen. Das geht bei «zentral» nicht, weil dort alle Informationen bezüglich der Verblindung und Randomisation extern lagern und unter Verschluss sind. Aber einmal vorausgesetzt, niemand schummelt, dann müsste eigentlich in einem solchen Meta-Experiment, das wiederholt wird, in beiden Armen das gleiche rauskommen. Nach Beauvais' Vorhersage tut es das aber nicht. Und laut dem Ergebnis dieses ersten Experimentes, mit dem die Hypothese getestet wurde, hat er Recht.

Die Testung funktionierte mithilfe eines sorgfältig durchgeführten Weizenkeimexperiments, von dem es schon sehr viele in der Homöopathieforschung gibt. Dabei wird Weizen unter Standardbedingungen gekeimt. Manchmal wird der Weizen vorher gestresst, analog einer Krankheit, und dann mit dem entsprechenden Homöopathikum behandelt, manchmal einfach so mit einem Homöopathikum behandelt. Bei diesem Weizenkeimexperiment wurde den keimenden Körnern einfach Sulfur in der LM6-Potenz oder Placebo zugeführt. Ein Zuckerkügelchen kam jeweils auf 5 ml Wasser (da Zucker selber einen negativen Einfluss hat, wurde jeweils nur ein Kügelchen zugesetzt). Zur Kontrolle diente das Wasser allein. Das Placebo und Sulfur LM6 waren immer verblindet, die unbehandelte Kontrolle naturgemäß nicht. An dieser Stelle müsste vielleicht überlegt werden, ob bei einem Nachfolgeexperi-

ment nicht alle Bedingungen gleich verblindet werden müssten, was mit flüssigen Potenzen zu erreichen wäre. Wegen des potenziell negativen Einflusses von Alkohol hat man hier flüssige Potenzen vermieden. Nun wurde jedes Experiment doppelt durchgeführt, 1-mal mit «In-situ»-Randomisation und 1-mal mit zentraler Randomisation. Auch diese Entscheidung wurde zufällig getroffen. Das Ganze wurde 4-mal wiederholt (an 4 aufeinanderfolgenden Wochen). Dabei werden 20 Weizenkörner in Einweckglasdeckel gelegt und mit 5 ml Wasser befeuchtet, nachdem sie vorher mit 60%igem Alkohol gespült wurden, um alle chemischen Überreste vom Korn zu waschen. Dann wird den Glasdeckeln entweder ein Sulfur- oder Placebokügelchen beigegeben, oder sie bleiben wie sie sind. Die Deckel werden mit den Gläsern verschlossen, und die Gläser erhalten eine Kappe aus Aluminiumfolie, die mit dem Code versehen wird. Bei den Gläsern, die zur «In-situ»-Bedingung gehören, wird der Code vor Ort weggesperrt; die Verblindung führt eine zweite, unbeteiligte Person durch. Insofern sind beide Bedingungen gleich «blind». Allerdings ist die «In-situ»-Bedingung theoretisch entblindbar, weil der Code vor Ort aufbewahrt wird. Ein Experiment enthält 10 Gläser in jeder Reihe, davon insgesamt 6 Kolonnen, also 200 Körner je Bedingung, aber natürlich unabhängig voneinander experimentell behandelt. Nach 1 Woche wird in der gleichen Reihenfolge, wie pipettiert und vorbereitet wurde, die Länge der Keimlinge vermessen, was ungefähr genauso lange dauert wie die Zubereitung, nämlich etwa 3 min je Deckel. Es wird festgestellt, ob ein Korn gekeimt ist oder nicht und ob der Keimling kürzer oder länger als 1 cm ist. Falls er länger ist, wird noch die Länge vermessen. Aber zur Auswertung kommen nur die 3 Kategorien «ungekeimt», «gekeimt aber kurz» und «gekeimt und länger». Bei der «In-situ»-Bedingung wird nach jedem Glas das Messergebnis sofort aufgeschrieben und an die zentrale Datenverarbeitungsstelle weitergegeben; anschließend wird der Code gebrochen. Bei der «Zentral»-Bedingung werden alle Daten erfasst und gemeinsam weitergegeben und der Code wird erst nach der Auswertung durch die Datenverarbeitungsstelle gebrochen. Das Experiment wird an 4 aufeinanderfolgenden Wochen identisch wiederholt, sodass je Bedingung 800 Körner in die Messung eingehen.

Die statistische Auswertung arbeitet mit logistischen Regressionsmodellen, die die binäre Zuteilung «gekeimt» versus «nicht gekeimt» und «gekeimt und lang gewachsen» versus «nicht gekeimt oder nur gekeimt und nicht lang gewachsen» testet. Die Beauvais-Hypothese sagt, eine Interaktion zwischen der Behandlungsgruppe (also Sulfur LM6, Placebo, Wasser) und Randomisationstyp («in situ» vs. «zentral») voraus. Genau diese Interaktion findet sich: Der Unterschied zwischen Sulfur und Placebo in allen 3 Wachstumskategorien (ungekeimt, gekeimt und <1 cm, gekeimt und >1 cm) weicht zwischen der «In-situ»- und der «zentralen» Randomisationsgruppe signifikant ab. Der Effekt ist mit einer Odds Ratio (OR) = 0,60 relativ groß: Die Chance, unter Sulfur LM6 bei «in situ» nicht zu keimen, ist 40% niedriger als unter Placebo. Dieser Effekt ist in der zentralen Randomisationsgruppe nicht gegeben. Der Effekt von «ungekeimt» versus «gekeimt» ist in der «In-situ»-Gruppe signifikant verschieden zwischen Sulfur und Placebo sowie zwischen Sulfur und Wasser, nicht aber in der «zentrale» Gruppe,

wo die ORs praktisch überall nahe 1 liegen. Umgekehrt ist der Effekt von «starkem Wachstum, >1 cm» versus «ungekeimt oder geringes Wachstum» in der «In-situ»-Gruppe nicht sichtbar, wohl aber in der «zentralen» Randomisationsbedingung, verpasst aber mit einer OR = 1,21 und  $p = 0,062$  die Signifikanzgrenze. Der interessante Befund aber ist genau diese Gegenläufigkeit bzw. diese Interaktion zwischen Randomisationsbedingung und Behandlungseffekt. Dieser ergibt sich aus Beauvais' Hypothese und wurde in diesem Experiment also tatsächlich gefunden.

Ich halte genau diesen Meta-Befund für bedeutend. Er legt nahe, dass die Verschränkungs Ideen nicht so abwegig sind, wie manche glauben. Offenbar ist es doch nützlich, ein Experiment in einem systemischen Sinne informationstheoretisch zu betrachten, wie Beauvais das tut. Und offenbar ist es in der Tat so, dass unterschiedliche Bedingungen unterschiedliche Informationen zutage fördern. Das Experiment lässt sich auch als eine experimentelle Realisierung des Unterschieds zwischen alltäglicher Praxis von Homöopathie und experimenteller, klinischer Forschung betrachten. Dann zeigt es, dass unterschiedliche Effekte zu erwarten sind. Denn die Praxis lässt Verschränkungseffekte unangetastet, genauer gesagt, sie arbeitet damit. Das Experiment zerstört sie genau deswegen, weil es wissen will «wo» der Effekt steckt und «wie» er kausal zustande kommt. Weil er nirgendwo lokalisierbar ist und weil er nicht kausal ist, kommt er auch im klinischen Experiment nicht zum Vorschein, jedenfalls nicht in Replikationen. Genau diese Interaktion deckt das Meta-Experiment von Thieves et al. auf.

Nun sollte das Experiment wiederholt werden, vielleicht mit einer Verblindung der Wasserkontrolle, vielleicht mit einer aktiven negativen Kontrolle, wobei alles nur simuliert wird, aber nichts passiert, um auch Kritiker zufriedenzustellen. Indes ist die «In-situ»-Bedingung eigentlich so angelegt, dass das Experiment immer anfällig für Betrugsvorwürfe ist. Insofern wird auch dieser experimentelle Beleg extreme Zweifler nicht überzeugen können. Aber für alle anderen weist es einen Weg, der zeigt: Auf lange Sicht ist es ein Fehler, homöopathische Effekte als kausale verstehen und mit verblindeten Studien beweisen zu wollen. Das kommt einem «which-path measurement» gleich und zerstört den Effekt.

## Literatur

- 1 Davenas E, Beauvais F, Amara J, Benveniste J: Human basophile degranulation triggered by very dilute antiserum against IgE. *Nature* 1988;333:816–818.
- 2 Maddox J: Waves caused by extreme dilution. *Nature* 1988;335:760–763.
- 3 Jonas WB, Ives JA, Rollwagen F, Denman DW, Hintz K, Hammer M, Crawford C, Henry K: Can specific biological signals be digitized? *FASEB J* 2006;20:23–28.
- 4 Beauvais F: 'Memory of water' without water: the logic of disputed experiments. *Axiomathes* 2014;24:275–290.
- 5 Beauvais F: A quantum-like model of homeopathy clinical trials: importance of in situ randomization and unblinding. *Homeopathy* 2013;102:106–113.
- 6 Beauvais F: Emergence of a signal from background noise in the 'memory of water' experiments: how to explain it? *Explore (NY)* 2012;8:185–196.
- 7 Walach H, Teut M: Scientific provings of ultra high dilutions in humans. *Homeopathy* 2015;104:322–327.
- 8 Walach H: Generalized entanglement: a new theoretical model for understanding the effects of complementary and alternative medicine. *J Altern Complement Med* 2005;11:549–559.

- 9 Walach H: Entanglement model of homeopathy as an example of generalised entanglement predicted by weak quantum theory. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2003;10:192–200.
- 10 Atmanspacher H, Römer H, Walach H: Weak quantum theory: complementarity and entanglement in physics and beyond. *Found Phys* 2002;32:379–406.
- 11 Walach H, von Stillfried N: Generalised quantum theory – basic idea and general intuition: a background story and overview. *Axiomathes* 2011;21:185–209.
- 12 Walach H, Tressoldi P, Pederzoli L: Mental, behavioural and physiological nonlocal correlations within the generalized quantum theory framework. *Axiomathes* 2016;26:313–328.
- 13 Walach H, von Ludacou W, Römer H: Parapsychological phenomena as examples of generalized non-local correlations – a theoretical framework. *J Sci Expl* 2014;28:605–631.
- 14 von Lucadou W, Römer H, Walach H: Synchronistic phenomena as entanglement correlations in generalized quantum theory. *J Conscious Stud* 2007;14:50–74.

**Kommentar:** Prof. Dr. Dr. phil. Harald Walach, Institut für transkulturelle Gesundheitswissenschaften, Kulturwissenschaftliche Fakultät, Europa-Universität Viadrina, Große Scharnstraße 59, 15230 Frankfurt/O., Deutschland, walach@europa.uni.de

## Ein frischer Blick auf «Ultra High Dilution 1994» – zum Stand der weitergeführten Forschung

**Endler PC, Schulte J, Stock-Schröer B (Hrsg): «Ultra High Dilution 1994» revisited. Homeopathy 2015;104:223–344 (special issue).**

### Kommentar



P. Christian Endler



Rocco Kirch

«Die Forschung im Bereich der ultrahohen Verdünnungen und ihrer Interaktionen mit Lebewesen hat inzwischen ein Niveau an Qualität und Beachtung gefunden, dass sie kurz davor steht, auch von den etablierten Naturwissenschaften ernst genommen zu werden.» So schrieben P. Christian Endler und Jürgen Schulte 1994 als Herausgeber in ihrer Einleitung zu dem im Kluwer-Verlag erschienenen Sammelband «Ultra High Dilution. Physiology and Physics» [1]. Während der darauf folgenden beiden Jahrzehnte wurde dieses Werk mit seinen Beiträgen führender Wissenschaftler zur Grundlagen- und klinischen Forschung in der Homöopathie zu einem vielzitierten Werk. Ziel des vorliegenden Projekts war es, die 1994 veröffentlichten Studien aus Biologie, Physik, Biophysik und klini-

scher Forschung aus der Perspektive des Jahres 2015 zu betrachten und zu beurteilen [2].

In den meisten Fällen wurden die Autoren der Beiträge von 1994 bzw. mit ihnen eng verbundene Laborkollegen gebeten, über ihre Folgearbeiten bis zum Jahr 2015 zu berichten.

Von den Versuchsmodellen, die 1994 erfolgversprechend erschienen, gab es nur wenige, die nicht weiterverfolgt wurden. Die meisten von ihnen wurden weiteren Überprüfungen unterzogen – im jeweiligen Ursprungslabor, in multizentrischen Studien oder in unabhängigen Labors. Insgesamt weisen die Ergebnisse der Folgearbeiten darauf hin, dass die Forschung zu Phänomenen ultrahocher Verdünnungen weiterhin Früchte trägt.

### Biologie

Menachem Oberbaum, der schon 1994 zu diesem Gebiet schrieb [1], berichtet von dosisabhängigen hormetischen Wirkungen niedrig und sehr niedrig dosierter Substanzen. Die Untersuchung hormetischer Phänomene hat sich heute als Forschungsfeld innerhalb der Biowissenschaften recht gut etabliert. Aus ihr lassen sich Konzepte zur Erforschung der Wahrnehmungsempfindlichkeit von Lebewesen entwickeln. Man beschäftigt sich hier insbesondere mit dualen Wirkungen, d.h. der Möglichkeit, einen bestimmten Vorgang zunächst mit einer Substanz in einer bestimmten Konzentration zu stimulieren und anschließend mit derselben Substanz in anderer Konzentration (aber nicht als homöopathische Potenz) zu hemmen (bzw. umgekehrt) [3].

Endler et al. geben einen aktuellen Lagebericht zum Stand der Replikation von Versuchsmodellen in der Grundlagenforschung zu Ultrahochverdünnungen (ultra-high dilution research; hier auch als UHD-Forschung bezeichnet). Die vorliegende biometrische Studie bietet einen Überblick über solche biologischen bzw. biochemischen Forschungsarbeiten zu homöopathischen Hochpotenzen, die zur Überprüfung wiederholt wurden, sei es laborintern, multizentrisch oder durch unabhängige Forschergruppen. 2015 waren 126 solcher Studien ausgewertet, darunter 28 ursprüngliche Studien zu 28 Versuchsmodellen. Die Nullhypothese lautete, dass bei der Wiederholung keine Unterschiede zwischen der Test- und der Kontrollgruppe gefunden würden («Nullergebnis»). Festgestellt wurde jedoch, dass die Ergebnisse bei etwa 70% der Wiederholungsstudien mit denen der jeweiligen ursprünglichen Studie vergleichbar waren, bei 20% der Nullhypothese entsprachen und bei 9% denen der ursprünglichen Studie entgegengesetzt waren [4]. Im 1994 publizierten Sammelband waren 35 Studien zu 15 verschiedenen Versuchsmodellen vorgestellt worden, zu denen die Wiederholungsstudien in etwa 70% der Fälle ein vergleichbares Ergebnis, in 25% ein Nullergebnis und in 5% ein zur ursprünglichen Studie entgegengesetztes Ergebnis erbrachten [4].

Waltraud Scherer-Pongratz et al., die ebenfalls schon 1994 als Autoren mitwirkten [1], berichten über die Ergebnisse ihrer späteren Studien am «klassischen» Versuchsmodell mit Weizensaatgut und ultrahochverdünnten Silbersalzlösungen. 1994 hatten sie eine Stimulierung des Längenwachstums von Weizenkeimlingen durch Zugabe von Silbernitrat 24× (d.h. einer Potenz von 10<sup>-24</sup>) beobachtet. Zwei der durchgeführten Folgestudien erbrachten ein ver-



gleichbares Ergebnis, 1 ein Nullergebnis und keine ein entgegengesetztes Ergebnis [4, 5].

Endler et al. berichten über ihr Versuchsmodell mit Hochlandamphibien und ultrahochverdünntem Thyroxin. Ihre 1994 veröffentlichte multizentrische Studie [1] auf Grundlage eines Protokolls von König aus den 1930er Jahren hatte eine Verlangsamung der Metamorphose nach Zugabe von Thyroxin 30× ins Beckenwasser ergeben. In nachfolgenden Studien wurden diese Beobachtungen weiterverfolgt, unter anderem auch in histologischen Untersuchungen durch eine unabhängige Forschergruppe. Insgesamt zeigten 9 Wiederholungsstudien ein vergleichbares Ergebnis, 2 ein Nullergebnis und keine ein entgegengesetztes Ergebnis [4, 6].

Eine Studie zur Entwicklung von Amphibien aus Tieflandbiotopen bei Zugabe von Thyroxin 30× ins Beckenwasser blieb bereits bei der ersten Durchführung ergebnislos und wurde daher in der Folge nicht mehr repliziert.

In einer multizentrischen Studie von 1994 [1] hatten Hochlandamphibien eine Verlangsamung ihrer Metamorphose gezeigt, nachdem ihnen eine Thyroxin 30× enthaltende, verschlossene Glasphiole ins Beckenwasser gehängt worden war. Auch dieser Versuch ist seitdem wiederholt worden und hat dabei 2-mal ein vergleichbares Ergebnis, 1-mal ein Nullergebnis und kein Mal ein entgegengesetztes Ergebnis erbracht (wobei das Nullergebnis bei einer größeren Anzahl Tieren zustande kam als die beiden vergleichbaren Ergebnisse) [4, 6].

In einer multizentrischen Studie zur Beeinflussung der Kletteraktivität von Jungfröschen mit Thyroxin 30× war eine vielversprechende Wirkung [4] im Sinne einer Hemmung [1] beobachtet worden. Dieses Versuchsmodell wurde allerdings wegen ethischer Bedenken nicht weiterverfolgt.

Scherer-Pongratz und Endler berichten über ein neues Versuchsmodell [7], bei dem Weizensaatgut mit einem Pflanzenhormon behandelt wird. Von den Wiederholungsstudien hierzu generierten 3 ein Ergebnis, das mit dem des ursprünglichen Forschers vergleichbar war, und 2 ein dem entgegengesetztes Ergebnis [4]. Trotz dieser unterschiedlichen Ergebnisse könnte sich eine Weiterverfolgung dieses Versuchsmodells lohnen, da die Richtung der Beeinflussung (Beschleunigung oder Verlangsamung des Stengelwachstums) von der Jahreszeit abzuhängen scheint (d.h. ob der Versuch im Winter oder in der Wachstumsperiode durchgeführt wird).

Leoni Bonamin berichtet über die von (der inzwischen verstorbenen) Madeleine Bastide im Sammelband von 1994 vorgestellten immunologischen Versuchsmodelle [1]. Diese mit Hochverdünnungen von Hormonen, Antigenen, Zytokinen und dem homöopathischen Arzneimittel Silicea arbeitenden Versuche hatten auf spätere Versuchsmodelle zu Hoch- und Ultrahochverdünnungen [8], darunter auch die mit Amphibien und Thyroxin, einen nachhaltigen Einfluss.

Bernard Poitevin, ein weiterer Koautor von 1994 [1], berichtet über den derzeitigen generellen Stand der immunologischen Versuchsmodelle [9]. Seine Studie im Sammelband von 1994 hatte sich mit basophilen Granulozyten und hochverdünntem Histamin beschäftigt. Dabei war eine Hemmung der Degranulation beobachtet worden. Im Laufe zahlreicher Replikationsstudien wurde 11-mal

ein ähnliches Ergebnis erzielt, 3-mal ein Nullergebnis und 2-mal ein dem entgegengesetztes Ergebnis [4]. Das Versuchsmodell erscheint weiterhin vielversprechend; allerdings hängen die Ergebnisse möglicherweise von der Empfindlichkeit des jeweiligen Spenders ab.

In einer Studie mit basophilen Granulozyten und hochverdünntem *Apis mellifica* war 1994 eine Abnahme der Degranulationsrate festgestellt worden [1]. Dieses Versuchsmodell wurde bisher nicht weiterverfolgt; dabei erscheint es nach heutigem Kenntnisstand als vielversprechender Kandidat für Folgestudien.

Versuche mit basophilen Granulozyten und hochverdünntem Antiserum gegen IgE hatten schon 1994 sehr heterogene Ergebnisse geliefert und wurden daher nicht fortgesetzt [4, 9].

Jäger et al. [10] und Bonamin et al. [11] haben Übersichtsarbeiten zu botanischen bzw. zu zoologischen Versuchen im Bereich Homöopathie und Hochverdünnungen vorgelegt. Zwar befassen sich längst nicht alle der dort genannten Versuchsmodelle mit Hochverdünnungen, doch möglicherweise lassen sich auch unter den anderen noch gute Kandidaten für die UHD-Forschung finden.

### *Biophysik*

Zu den Autoren von 1994 gehörten auch van Wijk et al. [1] mit einer Untersuchung über die Wirkungen homöopathischer Heilmittel, die in Glasphiole versiegelt waren, auf den elektrischen Hautwiderstand beim Menschen [12]. In ihren Versuchen hatten sie eine Veränderung des Hautwiderstands beobachtet. Dieser Ausgang ist seitdem 2-mal überprüft und in beiden Fällen mit einem ähnlichen Ergebnis untermauert worden.

Yolène Thomas berichtet über einen Versuchsansatz zur Übertragung molekülgebundener Informationen per elektromagnetischem Datenträger, den (der inzwischen verstorbene) Jacques Benveniste 1994 vorgestellt hatte [1, 13]. Benveniste und die unabhängig von ihm arbeitende Gruppe um Massimo Citro [1] hatten beide von biologischen Effekten berichtet, die der Wirkung molekülgebundener Informationen, wie sie auch mit der schrittweisen Verdünnung und Verschüttelung homöopathischer Arzneien bezweckt wird, analog sind. Ihre Beobachtungen wurden seitdem 2-mal überprüft und in beiden Fällen durch ein ähnliches Ergebnis untermauert. Zu den Folgearbeiten zu diesem Versuchsmodell gehört ferner die Überprüfung eines Verfahrens zur Aufnahme, Digitalisierung und Wiedergabe entsprechender Signale [13].

Smith et al. [1] hatten 1994 über eine Methode zur Erfassung von Resonanzfrequenzen von Thyroxin 30× und deren anschließende «Verabreichung» an Amphibienlarven mittels eines Frequenzgenerators berichtet. In der ursprünglichen Studie war hier ein spezifischer Effekt (d.h. eine Verlangsamung der Metamorphosegeschwindigkeit) analog der Wirkung von Thyroxin 30× beobachtet worden. Dieser Versuchsaufbau wurde zwar seitdem nicht weiterverfolgt, erscheint aber aus heutiger Sicht als vielversprechender Ansatz, um weitere Erkenntnisse zu gewinnen [14].

### *Klinik*

Harald Walach hatte in seinem Beitrag 1994 [1] über Arzneimittelprüfungen geschrieben. Bei diesem Verfahren geht es darum, bei

gesunden Probanden mit einer bestimmten Arznei Symptome hervorzurufen, da dies in der Homöopathie als Hinweis gilt, dass die Arznei in der Lage ist, ebendiese Symptome bei einem kranken Menschen zu kurieren [15]. In der Pilotstudie von 1994 hatte Walach nur bei etwa der Hälfte der Versuchsteilnehmer Unterschiede zwischen den Wirkungen entsprechender Hochverdünnungen und einem Placebo beobachtet. In jüngerer Zeit entwickelte er eine 3-fach verblindete, placebokontrollierte Variante dieses Versuchsmodells mit der Absicht, unter Einhaltung strenger Vorschriften zur Datenerhebung, bei erfahrenen Probanden zwischen spezifischen und unspezifischen Symptomen differenzieren zu können. Wiederholungen des Pilotversuchs erbrachten 2-mal ein ähnliches Ergebnis, kein Mal ein Null- und kein Mal ein gegenteiliges Ergebnis.

In einem Folgebeitrag zum Artikel von Max Haidvogel (inzwischen im Ruhestand) von 1994 [1] schreibt Robert Mathie über den Stand der klinischen Homöopathieforschung [16]. 1994 hatte Haidvogel festgestellt, dass es zwar kontrollierte Studien zum Nachweis der Wirksamkeit homöopathischer Arzneien gab, diese aber meist methodische Schwächen aufwiesen. Er hatte auch betont, bei klinischen Studien seien die Besonderheiten des Vorgehens bei homöopathischen Verordnungen, d.h. die auf den einzelnen Patienten mit all seinen Merkmalen abgestimmte Wahl des Arzneimittels, zu berücksichtigen. Unter den seit 1994 publizierten randomisierten klinischen Studien hat sich der Anteil derer, die die patientenzentrierte Verschreibungspraxis in der Homöopathie berücksichtigen, verdoppelt. In der weiteren Folge sind 4 umfassende Übersichtsstudien publiziert worden. Von diesen konstatieren 3 zurückhaltend, dass die Homöopathie möglicherweise entsprechenden Placebobehandlungen überlegen sein könnte, während die vierte zu einem Nullergebnis kommt. Schlussfolgerungen im entgegengesetzten Sinn gab es nicht.

Marco Righetti, der ebenfalls 1994 als Autor mitgewirkt hatte [1], schreibt über die Ziele der Homöopathieforschung 1994 und 2015 [17]. Dabei kommt er zu dem Schluss, dass sich die Homöopathieforschung meist weit ab von der homöopathischen Praxis im klinischen Alltag bewege. Selbst wenn die Forschungsarbeiten in der Binnensicht ein hohes Maß an Gültigkeit hätten, seien sie von außen betrachtet wenig aussagekräftig und als Versuchsmodell zur Untersuchung der Wirksamkeit homöopathischer Praxis wenig tauglich. Er weist darauf hin, dass man der Homöopathie nur gerecht werde, wenn man zu ihrer Beurteilung die in der Praxis an Patienten gewonnenen klinischen Erfahrungen einbeziehe. Der beste Weg zu einer solchen Beurteilung sind nach seiner Einschätzung Ergebnisstudien, die den klinischen Alltag in homöopathischen Praxen und Einrichtungen als Ausgangspunkt nehmen.

### Schluss

Zu der Frage, wie weit die Forschung zu ultrahohen Verdünnungen in absehbarer Zeit von den etablierten Naturwissenschaften ernst genommen werden wird, würden die Herausgeber von «Ultra High Dilution» (1994) [1] im Jahr 2016 keine weitere Prognose versuchen.

### Dank

Die Autoren danken der Redaktion von «Homeopathy» und dem Elsevier-Verlag für die Erlaubnis, Teile der Publikation [2] in Übersetzung für diesen Text zu verwenden.

### Literatur

- 1 Endler PC, Schulte J (Hrsg): Ultra High Dilution – Physiology and Physics. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 1994.
- 2 Endler PC, Schulte J, Stock-Schröer B (Hrsg): «Ultra High Dilution 1994» revisited. Homeopathy 2015;104:223–344 (special issue).
- 3 Oberbaum M, Gropp C: Update on hormesis and its relation to homeopathy. Homeopathy 2015;104:227–233.
- 4 Endler PC, Bellavite P, Bonamin LV, Jäger T, Mazon S: Replications of fundamental research models in ultra high dilutions 1994 and 2015 – update on a bibliometric study. Homeopathy 2015;104:234–245.
- 5 Scherer-Pongratz W, Endler PC, Lothaller H, Stehen S: Wheat and ultra high diluted silver nitrate – further experiments and re-analysis of data. Homeopathy 2015;104:246–249.
- 6 Endler PC, Scherer-Pongratz W, Harrer H, Lingg G, Lothaller H: Amphibians and ultra high diluted thyroxine. Homeopathy 2015;104:250–256.
- 7 Endler PC, Scherer-Pongratz W, Lothaller H, Stephen S: Wheat and ultra high diluted gibberellic acid – further experiments and re-analysis of data. Homeopathy 2015;104:257–262.
- 8 Bonamin LV: Immunological models in high dilution research following M. Bastide. Homeopathy 2015;104:263–268.
- 9 Poitevin B: The use of immuno-allergology-based bioassays in homeopathy research. Homeopathy 2015;104:269–276.
- 10 Jäger T, Scherr C, Shah D, et al: The use of plant-based bioassays in homeopathy research. Homeopathy 2015;104:277–282.
- 11 Bonamin LV, Cardoso TV, Carvalho AC, Amaral JG: The use of animal-based bioassays in homeopathy research – a review of 2010–2014 PubMed indexed papers. Homeopathy 2015;104:283–291.
- 12 Van Wijk R, Wiegant FAC: Physiological effects of homeopathic medicines in closed phials – a critical evaluation. Homeopathy 2015;104:292–294.
- 13 Thomas Y: From high dilutions to digital biology: the physical nature of the biological signal. Homeopathy 2015;104:295–300.
- 14 Smith CW: Studies on electromagnetic and magnetic vector potential bio-information and water – an update. Homeopathy 2015;104:301–304.
- 15 Walach H, Teut M: Scientific proving of ultra high dilutions on humans – an update. Homeopathy 2015;104:322–327.
- 16 Mathie RT: Controlled clinical studies of homeopathy – an update. Homeopathy 2015;104:328–333.
- 17 Righetti M: Epilogue: aims of homeopathy research, 1994 and 2015. Homeopathy 2015;104:343–344.

**Kommentar:** Dr. P. Christian Endler und Rocco Kirch, MSc, Interuniversitäres Kolleg für Gesundheit und Entwicklung, Graz/Schloss Seggau, Österreich, college@inter-uni.net