

Stand van het fundamenteel onderzoek in de homeopathie

Stephan Baumgartner

De homeopathie is gebaseerd op drie pijlers: de geneesmiddelproeven bij gezonde mensen, het similia-principe en het potentiëringsproces. Het fundamenteel onderzoek in de homeopathie houdt zich bezig met het wetenschappelijk bewijs het similia-principe en de potentiëring als farmaceutische proces.

De kritiek op de homeopathie concentreert zich in de eerste plaats op de potentiëring, omdat er vanuit natuurwetenschappelijk-farmaceutisch perspectief diverse argumenten zijn, die de zin van deze proces in twijfel trekken. Tot deze argumenten behoren o.a.:

- Het gehalte aan werkzame stoffen neemt bij het potentiëren in feite exponentieel af. Voor eenvoudige anorganische verbindingen (zoals b.v. calcium, natrium, silicium en vele andere) kunnen vanaf de ubiquitariteitsgrens (ppm-ppb afhankelijk van het gebruikte materiaal) geen diepere verdunningen gemaakt worden, wat in de praktijk ongeveer overeenkomt met D6–D9. Voor extracten uit planten en dieren dient men ervan uit te gaan, dat vanaf een potentie, die wat betreft zijn verdunningsgraad overeenkomt met het omgekeerde getal van Avogadro (ca. D24), de waarschijnlijkheid snel naar nul gaat ook nog maar een enkel molecuul van de uitgangsstof in het gepotentieerde geneesmiddel terug te vinden. Om deze reden wordt een specifieke geneesmiddelwerking van gepotentieerde preparaten in hogere potenties in twijfel getrokken.
- Bij lagere potenties (tot ca. D6/D9) kan het materiële gehalte van de nominaal verwachte concentratie duidelijk afwijken, dit bijvoorbeeld als gevolg van een geringere oplosbaarheid in water (b.v. bij metalen) of als gevolg van adsorptie de wanden van het vat, resp. van heroplossing daaruit. Dit leidt vanuit natuurwetenschappelijk-farmaceutisch perspectief tot ongedefinieerde concentraties in gepotentieerde geneesmiddelen.

Doelen van het fundamentele onderzoek in de homeopathie

Als reactie op het specificiteitsargument heeft het preklinisch onderzoek van gepotentieerde geneesmiddelen in de laatste decennia zich in de eerste plaats beziggehouden met de vraag of er mogelijke specifieke werkingen van hooggepotentieerde geneesmiddelen bestaan in biologische modellen. Deze laatste vraag heeft zich tegen de achtergrond van de moeilijke reproduceerbaarheid van de behaalde resultaten (1) in de laatste 20 jaar verder ontwikkeld in de vraag om aangepaste wetenschappelijke methoden te ontwikkelen: methoden, die zo mogelijk recht moeten doen aan de specifieke eigenschappen en werking van het studieonderwerp – dit ook, om zo mogelijk reproduceerbare resultaten te verkrijgen (2). Een andere vraagstelling behelsde de bepaling van het verband tussen potentiëring en effect, d.w.z. in de bepaling van het dosis-werkings-verband. Slechts een klein aantal studies hield zich bezig met de vraag van farmaceutische optimalisatie (b.v. aantal schudslagen bij het potentiëren) of de vraag van de stabiliteit van gepotentieerde geneesmiddelen ten opzichte van omgevingsinvloeden. Met het oog op een identificering van het farmaceutisch werkingsprincipe werden bovendien studies uitgevoerd om eventueel aanwezige specifieke fysisch-chemische eigenschappen in gepotentieerde preparaten te bepalen.

Modellen en methoden van het homeopathische fundamentele onderzoek

De wetenschappelijke vakliteratuur over preklinisch onderzoek van gepotentieerde preparaten wordt uitgebreid in de databank HomBRex gedocumenteerd (3). In 2013 bevatte deze databank vermeldingen van 1.868 experimentele studies in 1.383 publicaties (3). Er kunnen vier grote preklinische onderzoeksgebieden betreffende gepotentieerde preparaten worden onderscheiden: (A) fysisch-chemische onderzoeken, (B) *in-vitro*-assays (celculturen, micro-organismen), (C) bioassays met planten en (D) dierproeven, waarbij deze laatste meer dan 50 % van alle onderzoeken vormen (4).

Fysisch-chemische onderzoeken van gepotentieerde preparaten werden laatstelijk in 2003 in een overzichtartikel samengevat (5). In 44 publicaties werden resultaten van 36 experimenten beschreven. De meetmethoden werden in zes gebieden ingedeeld: elektrische impedantie, elektrochemie, spectroscopie, nucleaire magneetresonantie, Raman-spectroscopie en methoden van een onbekend principe (zgn. black-box-methoden). De helft van de onderzoeken werd op het gebied van nucleaire magneetresonantie uitgevoerd, waarin ook bij verscheidene studies reproduceerbare resultaten werden behaald. Volgens de toen ter beschikking staande gegevens zijn er geen empirische aanwijzingen voor stabiele waterclusters in gepotentieerde geneesmiddelen (6, 7), die als dragers van mogelijke geneesmiddel informatie hypothetisch vereist werden (8). In verscheidene onafhankelijke onderzoeken door middel van NMR-relaxatietijdmetingen (T1/T2) bleken toch duidelijke en consistente verschillen tussen gepotentieerde silicea-preparaten en op vergelijkbare manier geschudde controles, die als modificatie van de watermolecuuldynamiek werden geïnterpreteerd (9). Ook door middel van UV-Spectroscopie werden consistente verschillen geïdentificeerd tussen gepotentieerde stoffen en passende controles (10). Een theoretisch model, dat deze modificaties als dragers van specifieke geneesmiddelwerkingen interpreteert, laat nog op zich wachten (9). Sinds het jaar 2000 heeft het fysisch-chemische onderzoek van gepotentieerde geneesmiddelen een duidelijke vooruitgang laten zien. Zo werden eind 2015 in het kader van een systematisch overzichtartikel meer dan 150 specialistische publicaties geïdentificeerd, die momenteel door een internationale werkgroep inhoudelijk worden geëvalueerd. Het onderzoeksgebied wordt gekenmerkt door het gebruik van veel verschillende methoden, die deels slechts in enkele onderzoeken werden gebruikt en vaak niet gerepliceerd, zoals b.v. het onderzoek van nanodeeltjes (11) of de reactiviteit van kleurstoffen (12).

Het onderzoek in gepotentieerde preparaten door middel van *in-vitro*-assays werd voor het laatst in 2007 samengevat (13). De geëvalueerde 67 experimentele onderzoeken zijn onder te verdelen in celvrije systemen (b.v. enzymatische modellen), celculturen en modellen met cellen uit donorbloed. Onder de laatste maken de onderzoeken met menselijke basofiele granulocyten een aanzienlijk aandeel (42 %) uit van alle experimenten. Het vaakst gebruikte model is de remming van basofiele degranulatie door potenties van histamine. Hier zijn enige replicatiestudies evenals een multicenterstudie beschikbaar (14). Bij de onderzoeken met menselijke basofiele granulocyten valt op, dat er in verscheidene onafhankelijke onderzoeken ook effecten van hoge potenties (voorbij het omgekeerde getal van Avogadro) waargenomen konden worden. Het patroon van de actieve en inactieve potentiestappen binnen een gegeven opeenvolging van potenties (de 'potentiecurve') verschilde evenwel voor ieder onderzoek (15), zowel tussen verschillende laboratoria als ook bij herhaling binnen hetzelfde laboratorium (16). Omdat de basofiele cellen van steeds verschillende donoren afkomstig waren, is het denkbaar dat de resultaten afhangen van de individuele donor, tot nu toe echter nog niet empirisch bewezen.

Bio-assays met planten vormen het derde onderzoeksgebied in de werking en werkzaamheid van gepotentieerde stoffen. Al het bestaande onderzoek werd hier voor het laatst in 2009/2011 systematisch verwerkt (17- 19). In de drie hoofdgebieden van bio-assays met gezonde planten, intoxicatiemodellen en fytopathologische onderzoeken werden in totaal 167 experimentele studies in 157 publicaties geïdentificeerd – hiervan voldeden 48 aan hogere kwaliteitscriteria en werden in een nadere analyse opgenomen (20). Het vaakst gebruikte testorganisme was tarwe, gevolgd door

eendenkroos en erwten, de meest gebruikte stressor was arsenicum. Als gepotentieerde stof werd zilvernitraat het vaakst gebruikt, gevolgd door arsenicum en gibberelline. In verscheidene onderzoeken werden specifieke effecten waargenomen ook van potenties voorbij de inverse van het getal van Avogadro. In de modellen die doorlopende series van potenties (potentierijen) onderzochten, werd in alle gevallen een discontinu verband van effect en potentiëstap waargenomen, d.w.z. werkzame en onwerkzame potenties wisselden zich af in een bepaalde, maar per onderzoek verschillende, rijvolgorde.

In het vierde grote onderzoeksgebied, de dierproeven, zijn er recentelijk alleen vluchtig beschrijvende of qua tijd resp. thema beperkte overzichtsartikelen, dit vanwege het zeer hoge aantal wetenschappelijke publicaties (4). De proeven werden in de meerderheid der gevallen met ratten (35 %) of met muizen (29 %) uitgevoerd (4). Als goed voorbeeld werden de gebruikte onderzoeksbenaderingen aan de hand van de rat gecategoriseerd (21). In de meesten experimenten werd bij de dieren een gedefinieerde ziekte-toestand kunstmatig geïnduceerd, in de meerderheid der gevallen betrof het vergiftigingen (b.v. door arsenicum, lood, CCl₄, en dergelijke), inductie van gedragsstoornissen (b.v. door ethanol, coffeïne o.a.), ontstekingsmodellen (b.v. door carrageen) of geïnduceerde hormonale stoornissen. De dieren werden dan profylactisch of curatief met gepotentieerde geneesmiddelen behandeld (voor resp. na de inductie van de ziekte-toestand). Over de studies uit het gebied van de experimentele toxicologie is een systematische review van 105 publicaties beschikbaar (22). 26 studies konden in een kwantitatieve meta-analyse geïncorporeerd worden, gemiddeld resulteerde een beschermingsfactor van 19.7 % voor de onderzochte indicaties (overlevingspercentage, uitscheiding van toxines) door de applicatie van gepotentieerde stoffen, die volgens het isopathisch principe werden gekozen. Naast de kunstmatig geïnduceerde ziektemodellen waren er twee andere modelclusters, waarin de werking van gepotentieerde stoffen werd onderzocht: ontwikkelingsmodellen en dierengedragmodellen. Op het gebied van de ontwikkelingsmodellen werd in het bijzonder met een amfibie-model bij herhaling gewerkt, waarbij de werking van thyroxine D30 op de metamorfose van *Rana temporaria* werd onderzocht. Het remmende effect van thyroxine D30 op de metamorfose werd in een meta-analyse van 26 studies als significant beoordeeld. Het effect blijkt bovendien heel robuust te zijn, daar zowel de interne als ook de externe reproduceerbaarheid positief werd beoordeeld (23). Een nieuwer overzichtsartikel over dierengedragmodellen identificeerde 18 publicaties, die betrekking hadden op een breed palet aan modellen en methoden (24). Het meest naar voren kwamen de gepotentieerde geneesmiddelen Ignatia, Gelsemium en Chamomilla. Gepotentieerde Gelsemium-preparaten lieten in een reeks van onderzoeken hoog-significante effecten zien in gedragsproeven met muizen, die in dezelfde orde van grootte lagen als conventionele psychofarmaca in materiële dosering (24).

Samengevat kunnen we vaststellen, dat het preklinische onderzoek van gepotentieerde preparaten gekenmerkt is door een grote verscheidenheid aan methoden en onderzochte gepotentieerde geneesmiddelen. Onder het grote aantal wetenschappelijke publicaties bevinden zich ook vele kwalitatief hoogwaardige studies, die een empirisch bewijs voor specifieke effecten vertonen ook van sterk verdunde gepotentieerde preparaten.

Onderzoek van het verband tussen dosis en werking

Het empirisch best bereikte resultaat op het gebied van preklinisch onderzoek bij gepotentieerde preparaten is het fenomeen van het niet-lineair verband tussen effect en potentiëstap. In naar mijn weten ieder preklinisch onderzoek, dat meerdere potentiëstappen van dezelfde stof onderzocht, werden werkzame en onwerkzame potentiëstappen waargenomen, die volgens een bepaald patroon (naar Kolisko (25) 'potentiecurve' genoemd) op elkaar volgen (17-19, 24). Deze patronen zijn in de regel binnen een onderzoekreeks stabiel (26-28), kunnen echter in de loop der tijd ook veranderen (28) of tussen onafhankelijke laboratoria verschillen (14, 16). Tot nu toe werd nog geen potentiecurve

geïdentificeerd, die stabiel bleek te zijn voor de onderzochte gepotentieerde stof, de experimentele methode of een combinatie van stof en methode. Of dit aan nog niet geïdentificeerde invloeden ligt of dat het hierbij om een fenomeen gaat, dat inherent is aan de werking van gepotentieerde geneesmiddelen, kan momenteel nog niet worden beantwoord.

Onderzoek van het similia-principe

Het similia-principe werd in vergelijking met de potentiëringsproces veel minder intensief onderzocht: de huidige stand van het onderzoek werd voor het laatst in 2011 samengevat (29). In het kader van het onderzoek van hormesis werd duidelijk, dat lage doseringen van stressoren, die voor of na een acute schadelijke hogere dosis van dezelfde stressor werden toegediend, deze schadelijke werkingen kunnen afzwakken, zowel in het klinische als ook het preklinische gebied (29). In de context van de homeopathie kan dit als empirisch bewijs voor het isopathische principe ('het gelijke met het gelijke' behandelen) gezien worden. Het beste empirische bewijs voor een toepasbaarheid van het similia-principe ('het gelijksoortige met het gelijksoortige' behandelen) in het gebied van het preklinisch onderzoek bleek uit celcultuuronderzoeken van een Nederlandse werkgroep. Bij deze onderzoeken werden cellen eerst onderworpen aan de stress van een hitteshock. Een nabehandeling met lage doses van een reeks van verschillende stressoren leidde tot een hoger overlevingspercentage, naarmate de desbetreffende stressor meer leek op het spectrum van de als reactie op de hitteshock gevormde eiwitten (30).

Onderzoek van het biologisch werkingsprincipe

Een mogelijke oorzaak voor moeilijkheden met de reproduceerbaarheid van resultaten uit het onderzoek van gepotentieerde stoffen zou kunnen zijn, dat de experimentele systemen en/of de geregistreerde metingen van de werkingsaard van gepotentieerde stoffen niet adequaat zijn. Zo werd bijvoorbeeld de hypothese opgesteld, dat de werking van gepotentieerde stoffen niet primair is om een bepaalde werking in een bepaalde richting (onafhankelijk van het systeem en de toestand ervan) voort te brengen, maar dat de werking inhoudt dat gepotentieerde stoffen een compenserende werking hebben resp. de homeostase bevorderen. Naar een experimentele taal vertaald betekende dat, dat niet primair werkingen op de gemiddelde waarde van een collectief te verwachten zouden zijn, welke reproduceerbaar in een bepaalde richting verschoven wordt, maar dat de variatie binnen het systeem gereduceerd zou worden. Juist dit werd waargenomen in een meta-analyse over verscheidene experimentele systemen, waarin de werking van gepotentieerd arsenicum werd onderzocht (31). Of dit fenomeen specifiek aan de werking van gepotentieerd arsenicum moet worden toegeschreven of dat het in het algemeen typisch is voor de werking van gepotentieerde geneesmiddelen, kan wegens ontbrekende experimentele gegevens momenteel niet worden bepaald.

Er bestaan enige aanwijzingen voor het feit, dat de toestand van een experimenteel systeem de reactie op een behandeling met gepotentieerde stoffen beslissend beïnvloedt. Zo is bijvoorbeeld de reactie van *Pisum sativum* op een behandeling met gepotentieerd gibberelline afhankelijk van de partij zaaigoed (32). De metamorfose van *Rana temporaria* wordt door gepotentieerd thyroxine alleen dan beïnvloed als de amfibieën uit hooglandbiotopen stammen (33, 34). *Lemna gibba* reageert alleen dan op gepotentieerd gibberelline als de organismen zich in de toestand van gibbsiteit bevinden (28). Het behandelingseffect door gepotentieerd *Lycopodium* in het fytopathologisch modelsysteem *Malus domestica* / *Dysaphis plantaginea* Pass. is met name uitgesproken als de stress door *D. plantaginea* niet te hoog is (35). Deze casestudies wijzen er duidelijk op, dat een werking van gepotentieerde stoffen met name dan kan worden waargenomen als de proeforganismen zich in een licht, maar niet te sterk gestreste toestand bevinden. De afwijking van de homeostase mag blijkbaar slechts zo groot zijn, dat de organismen de evenwichtstoestand op eigen kracht weer kunnen bereiken. Deze bewering

dient op dit moment nog als werkhypothese genomen te worden en zou bij de verdere ontwikkeling van de methodiek zorgvuldig getoetst moeten worden. Na verificatie zou dit moeten worden beschouwd als inzicht in een deel van het biologische werkingsprincipe van gepotentieerde geneesmiddelen.

Een ander aspect van het werkingsprincipe wordt geformuleerd in de hypothese dat gepotentieerde geneesmiddelen hun werking ontvouwen op het niveau van de zelfregulatie-capaciteit van het organisme als geheel. Empirische aanwijzingen hiervoor bestaat in een reeks van dierproeven op het gebied van de experimentele oncologie. Zo konden door de systemische toediening van gepotentieerde geneesmiddelen bij dieren die met kankercellen geïnoculeerd werden, het aantal en de grootte van de ontstaande tumoren worden verminderd; een behandeling van de kankercellijnen met dezelfde gepotentieerde geneesmiddelen in vitro laat geen enkele werking zien (36-39). Deze resultaten pleiten duidelijk voor een werking op een hoger niveau van het organisme als geheel. Ook dit aspect van het biologische werkingsprincipe van gepotentieerde geneesmiddelen moet in toekomstig onderzoek nog preciezer worden bepaald. De relevantie voor het design van preklinische modelsystemen is duidelijk: bij een juist bevonden hypothese zijn van onderzoeken met kankercellijnen geen werkzaamheid van gepotentieerde geneesmiddelen te verwachten (40).

Reproduceerbaarheid van het fundamenteel onderzoek in de homeopathie

In 2010 identificeerde een systematisch overzichtsartikel over de vraag van de reproduceerbaarheid van effecten in het fundamentele onderzoek van gepotentieerde preparaten 24 experimentele modellen, die in bij elkaar 107 studies werden gebruikt en in hetzelfde laboratorium of elders werden herhaald (41). Van deze 24 modellen kwamen in herhalingsproeven voor 22 modellen vergelijkbare resultaten naar voren, voor 6 modellen uiteenlopende resultaten en voor 15 modellen geen effecten. Onafhankelijke reproducties lieten voor 7 modellen significante resultaten zien. Daarmee kan worden vastgesteld, dat het preklinische onderzoek van gepotentieerde geneesmiddelen in de laatste 10 jaar duidelijke vooruitgang heeft geboekt, omdat nog in 1999 geen enkel experimenteel model bekend was, waarvan resultaten onafhankelijk gereproduceerd konden worden (1).

Vooruitzicht

Door de vooruitgang in de methodeontwikkeling komt daarmee de behandeling van verscheidene wetenschappelijk en farmaceutisch relevante vragen binnen bereik. Ten eerste kan men hier aan de bepaling van het werkingsprincipe van gepotentieerde geneesmiddelen denken, zowel op het farmaceutische als ook op het biologisch-medisch niveau. Op farmaceutisch gebied kan men aan twee benaderingen denken: (1) een verdieping en methodische verbreding van fysische onderzoeken om de specifieke moleculaire structuur en dynamiek van gepotentieerde geneesmiddelen te bepalen en (2) fysische interventies bij gepotentieerde geneesmiddelen, waarvan effecten dan door middel van passende bio-assays worden onderzocht en die dan kunnen leiden tot conclusies over het werkingsprincipe. Bovendien zouden met gevestigde onderzoeksmethoden farmaceutisch relevante vragen kunnen worden onderzocht, met name op het gebied van stabiliteit ten opzichte van externe invloeden (b.v. hitte, druk, steriele filtratie, elektromagnetische straling etc.) en daarmee ook de houdbaarheid in het algemeen.

Werkgroepen en organisaties

In Europa bestaan er momenteel 5 werkgroepen die zich intensief bezighouden met vragen in het fundamentele onderzoek van gepotentieerde preparaten. Deze werkgroepen zijn gelokaliseerd aan de

universiteit van Witten/Herdecke (Duitsland, Dr. Stephan Baumgartner), aan de universiteit van Bern (Zwitserland, Prof. Dr. Ursula Wolf), aan het Interuniversitaire College in Graz (Oostenrijk, Prof. Dr. Christian Endler), aan de universiteit van Verona (Italië, Prof. Dr. Paolo Bellavite) en aan de universiteit van Bologna (Italië, Prof. Dr. Lucietta Betti). Buiten Europa zijn er meerdere universitaire werkgroepen in Brazilië en India.

Wat organisaties betreft zijn te noemen de GIRI (Groupe International de Recherche sur l'Infinitesimal, www.giriweb.com) als wetenschappelijk vereniging van onderzoekers op het gebied van fundamenteel onderzoek van gepotentieerde preparaten, de Karl und Veronica Carstens-Stiftung die de HomBRex-databank (www.carstens-stiftung.de) herbergt en het HRI (Homeopathy Research Institute) als organisator van congressen op het gebied van homeopathisch onderzoek (www.hri-research.org).

Samenvatting

Ten aanzien van de stand van het preklinisch onderzoek gepotentieerde stoffen kan derhalve het volgende worden vastgesteld: onder de meer dan 1.000 specialistische wetenschappelijke publicaties zijn er een aanzienlijk aantal kwalitatief hoogwaardige studies, die empirisch bewijs vinden voor een specifieke werkzaamheid ook van hoogverdunde gepotentieerde geneesmiddelen. Evenzeer zijn er meerdere experimentele modellen, door middel waarvan in onafhankelijke replicatie significante specifieke effecten gepotentieerde preparaten werden vastgesteld. De empirisch vastgestelde modificatie van de moleculaire dynamiek in gepotentieerde geneesmiddelen zou een aspect van het fysisch-chemisch-farmaceutisch werkingsprincipe kunnen weergeven, dat in zijn totaliteit echter nog moet worden bepaald. Ook ten aanzien van het biologisch werkingsprincipe van een regulerende, reactie van het organisme als geheel op afwijkingen van de homeostase zijn er de eerste empirische bewijzen.

Literatuur

1. Vickers AJ. Independent Replication of Pre-Clinical Research in Homeopathy: A Systematic Review. *Forschende Komplementärmedizin*. 1999;6(6):311-20.
2. Baumgartner S. The State of Basic Research in Homeopathy. In: Witt C, Albrecht H, editors. *New Directions in Homeopathy Research – Advice from an Interdisciplinary Conference*. Essen: KVC-Verlag; 2009. p. 107–30.
3. Clausen J, van Wijk R, Albrecht H. Geographical and temporal distribution of basic research experiments in homeopathy. *Homeopathy*. 2014;103(3):193-7.
4. Van Wijk R, Albrecht H. Classification of systems and methods used in biological basic research on homeopathy. *Homeopathy*. 2007;96(4):247-51.
5. Becker-Witt C, Weissshuhn TER, Lüdtke R, Willich SN. Quality Assessment of Physical Research in Homeopathy. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2003;9(1):113-32.
6. Aabel S, Fossheim S, Rise F. Nuclear magnetic resonance (NMR) studies of homeopathic solutions. *British Homeopathic Journal*. 2001; 90:14-20.
7. Anick DJ. High sensitivity 1H-NMR spectroscopy of homeopathic remedies made in water. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2004;4:15.
8. Anagnostatos GS, Vithoulkas G, Garzonis P, Tavouxioglou C. A Working Hypothesis for Homeopathic Microdiluted Remedies. *The Berlin Journal on Research in Homeopathy*. 1991;1(3):141-7.
9. Demangeat JL. Nanosized solvent superstructures in ultramolecular aqueous dilutions: twenty years' research using water proton NMR relaxation. *Homeopathy*. 2013;102(2):87-105.
10. Klein SD, Sandig A, Baumgartner S, Wolf U. Differences in Median Ultraviolet Light Transmissions of Serial Homeopathic Dilutions of Copper Sulfate, Hypericum perforatum, and Sulfur. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:370609.
11. Chikramane P, Suresh A, Bellare J, Kane S. Extreme homeopathic dilutions retain starting materials: A nanoparticulate perspective. *Homeopathy*. 2010;99:231-42.
13. Cartwright SJ. Solvatochromic dyes detect the presence of homeopathic potencies. *Homeopathy*. 2016 Feb;105(1):55-65
14. Witt CM, Bluth M, Albrecht H, Weissshuhn TE, Baumgartner S, Willich SN. The in vitro evidence for an effect of high

- homeopathic potencies-A systematic review of the literature. *Complement Ther Med*. 2007;15(2):128-38.
15. Belon P, Cumps J, Ennis M, Mannaioni PF, Roberfroid M, Sainte-Laudy J, et al. Histamine dilutions modulate basophil activation. *Inflamm Res*. 2004;53:181-8.
 16. Guggisberg AG, Baumgartner S, Tschopp CM, Heusser P. Replication study concerning the effects of homeopathic dilutions of histamine on human basophil degranulation in vitro. *Complementary Therapies in Medicine*. 2005;13(2):91-100.
 17. Baumgartner S, Guggisberg A. Journal Club: Basophilendegranulation, dritter Akt: Homöopathie und Basophilenreaktion – weniger klar, als manche das gern hätten. *Kommentar. Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd*. 2005;12:52-4.
 18. Majewsky V, Arlt S, Shah D, Scherr C, Jager T, Betti L, et al. Use of homeopathic preparations in experimental studies with healthy plants. *Homeopathy*. 2009;98(4):228-43.
 19. Betti L, Trebbi G, Majewsky V, Scherr C, Shah-Rossi D, Jager T, et al. Use of homeopathic preparations in phytopathological models and in field trials: a critical review. *Homeopathy*. 2009;98(4):244-66.
 20. Jäger T, Scherr C, Shah D, Majewsky V, Betti L, Trebbi G, et al. Use of homeopathic preparations in experimental studies with abiotically stressed plants. *Homeopathy*. 2011;100(4):275-87.
 21. Jäger T, Scherr C, Shah D, Majewsky V, Wolf U, Betti L, et al. The use of plant-based bioassays in homeopathic basic research. *Homeopathy*. 2015 Oct;104(4):277-82
 22. van Wijk R, Clausen J, Albrecht H. The rat in basic therapeutic research in homeopathy. *Homeopathy*. 2009;98(4):280-6.
 23. Linde K, Jonas WB, Melchart D, Worku F, Wagner H, Eitel F. Critical Review and Meta-Analysis of Serial Agitated Dilutions in Experimental Toxicology. *Hum Exp Toxicol*. 1994;13:481-92.
 24. Harrer B. Replication of an experiment on extremely diluted thyroxine and highland amphibians. *Homeopathy*. 2013;102(1):25-30.
 25. Bellavite P, Magnani P, Marzotto M, Conforti A. Assays of homeopathic remedies in rodent behavioural and psychopathological models. *Homeopathy*. 2009;98(4):208-27.
 26. Kolisko L. *Physiologischer und physikalischer Nachweis der Wirksamkeit kleinster Entitäten*. Stuttgart: Der Kommende Tag AG; 1923.
 27. Scherr C, Simon M, Spranger J, Baumgartner S. Effects of potentised substances on growth rate of the water plant *Lemna gibba* L. *Complement Ther Med*. 2009;17:63-70.
 28. Jäger T, Scherr C, Simon M, Heusser P, Baumgartner S. Effects of homeopathic arsenicum album, nosode, and gibberellic acid preparations on the growth rate of arsenic-impaired duckweed (*Lemna gibba* L.). *ScientificWorldJournal*. 2010;10:2112-29.
 29. Majewsky V, Scherr C, Arlt SP, Kiener J, Frrokaj K, Schindler T, et al. Reproducibility of effects of homeopathically potentised gibberellic acid on the growth of *Lemna gibba* L. in a randomised and blinded bioassay. *Homeopathy*. 2014;103(2):113-26.
 30. van Wijk R, Wiegant FAC. Postconditioning hormesis and the similia principle. *Frontiers in Bioscience*. 2011;E3:1128-38.
 31. Wiegant F, Van Wijk R. The similia principle: Results obtained in a cellular model system. *Homeopathy*. 2010;99(1):3-14.
 32. Nani D, Brizzi M, Lazzarato L, Betti L. The role of variability in evaluating ultra high dilution effects: considerations based on plant model experiments. *Forschende Komplementärmedizin*. 2007;14(5):301-5.
 33. Baumgartner S, Shah D, Schaller J, Kämpfer U, Thurneysen A, Heusser P. Reproducibility of dwarf pea shoot growth stimulation by homeopathic potencies of gibberellic acid. *Complementary Therapies in Medicine*. 2008;16:183-91.
 34. Endler PC, Lüdtke R, Heckmann C, Zausner C, Lassnig H, Scherer-Pongratz W, et al. Pretreatment with thyroxin (10-8 parts by weight) enhances a "curative" effect of homeopathically prepared thyroxin (10-13) on lowland frogs. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd*. 2003;10:137-42.
 35. Zausner C, Lassnig H, Endler PC, Scherer-Pongratz W, Haidvogel M, Frass M, et al. Die Wirkung von "homöopathisch" zubereitetem Thyroxin auf die Metamorphose von Hochlandamphibien – Ergebnisse einer multizentrischen Kontrollstudie. *Perfusion*. 2002;15(7):268-76.
 36. Wyss E, Tamm L, Siebenwirth J, Baumgartner S. Homeopathic preparations to control the rosy apple aphid (*Dysaphis plantaginea* Pass.). *ScientificWorldJournal*. 2010;10:38-48.
 37. Jonas WB, Gaddipati JP, Rajeshkumar NV, Sharma A, Thangapazham RL, Warren J, et al. Can homeopathic treatment slow prostate cancer growth? *Integr Cancer Ther*. 2006;5(4):343-9.
 38. Thangapazham RL, Gaddipati JP, Rajeshkumar NV, Sharma A, Singh AK, Ives JA, et al. Homeopathic medicines do not alter growth and gene expression in prostate and breast cancer cells in vitro. *Integr Cancer Ther*. 2006;5(4):356-61.
 39. Thangapazham RL, Rajeshkumar NV, Sharma A, Warren J, Singh AK, Ives JA, et al. Effect of homeopathic treatment on gene expression in Copenhagen rat tumor tissues. *Integr Cancer Ther*. 2006;5(4):350-5.
 40. Saha S, Hossain DM, Mukherjee S, Mohanty S, Mazumdar M, Mukherjee S, et al. *Calcarea carbonica* induces apoptosis in cancer cells in p53-dependent manner via an immuno-modulatory circuit. *BMC Complement Altern Med*. 2013;13:230.
 41. Wälchli C, Baumgartner S, Bastide M. Effect of low doses and high homeopathic potencies in normal and cancerous human lymphocytes: an in vitro isopathic study. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2006;12(5):421-7.
 42. Endler P, Thieves K, Reich C, Matthiessen P, Bonamin L, Scherr C, et al. Repetitions of fundamental research models for homeopathically prepared dilutions beyond 10(-23): a bibliometric study. *Homeopathy*. 2010;99(1):25-36.