

NORDISK HOMEOPATIKONFERENS 23 APRIL, 2001:

Historien om Benveniste

Lena Lärkfors, Mars 2001

Ett område inom homeopatisk forskning, som blev publicerat i den prestigefulla tidskriften *Nature*, handlade om effekterna av utspädda antikroppar och andra biologiska markörer testade på basofila leukocyter *in vitro* (en typ av vit blodkropp, Davenas et al., 1988; Sainte-Laudy, 1987, Sainte-Laudy och Belon, 1991, 1993, 1996, 1997 samt Saint-Laudy et al., 1991).

Anti immunoglobulin E (IgE) har en kapacitet att binda sig till mastceller och basofila leukocyters yta i vävnad genom hög-affinitets receptorer. Dessa celler innehåller små granula (vesiklar) som i sin tur innehåller substanser som medverkar i den allergiska reaktionen. Dessa granula kan färgas specifikt med en blå färg (toluidinblått). När den basofila cellen exponeras för anti IgE antikroppar degranuleras den och frisätter histamin och andra aktiva substanser från dessa intracellulära vesiklar. Det är denna frisättning som bl a är grunden till astma och hösnuva. Vid frisättningen av histamin förlorar dessa vesiklar sin färg, vilket man kan mäta optiskt. Detta är en väl etablerad standardprocedur. En optisk mätning av dessa granula överensstämmer väl med andra procedurer för att diagnosticera allergi.

1988, fann Davenas et al. att höga utspädningar av anti-IgE (utspädning 10^2 till 10^{120}) kunde frisätta histamin från humana basofiler *in vitro*, trots att inga antikroppar kunde spåras i de högre utspädningarna. Utspädningarna måste genomgå en kraftig skakning för att kunna påvisa denna effekt. Artikeln visade att det var möjligt att späda en vattenbaserad lösning med antikroppar till bortom Avogardos gräns utan att förlora biologisk aktivitet. Författarna spekulerade om att en överföring av biologisk information kunde ske till det molekylära arrangemanget av vattnet (Davenas et al., 1988). Dessutom såg de att lösningarna uppvisade en förvånande rytmisk fluktuation i sin biologiska aktivitet. Experimentet upprepades vid sex olika laboratorier vid fyra olika universitet i Frankrike, Italien, Canada och Israel för att försäkra sig om att resultatet gick att återupprepa. Denna återupprepningsförmåga utgör ett viktigt moment inom forskning.

Resultaten av Davenas försök publicerades i *Nature* (1988) med en speciell reservation från utgivaren; att tidningen fransade sig allt ansvar och att läsarna skulle läsa artikeln på "egen risk". Davenas resultat ledde till en stor debatt och bråk inom den vetenskapliga sfären. Man försökte finna ut om experimenten blivit utförda på felaktigt sätt (Coles, 1988; Maddox et al., 1988; "Explanation of Benveniste...", 1988; "When to believe the unbelievable...", 1988). Ledningen för *Nature* krävde att en grupp skulle besöka Benvenistes laboratorium vid INSERM, enhet för immunofarmakologi och allergi i Frankrike, och observera när experimenten blev utförda på nytt under nya betingelser.

Maddox et al., (1988) spenderade en vecka i Benvenistes laboratorium och rapporterade att dessa högt utspädda lösningar inte alltid fungerade och att variationen (standardavvikelsen) var större än den som rapporterades i artikeln. Dessutom kunde dessa experiment inte utföras dubbelt-blindt. Framförallt fördes en diskussion om hur kontrollerna blev utförda. Kritikerna kom fram till att det inte fanns någon substantiell grund för att påstå att högt utspädda anti-IgE har en biologisk aktivitet och att vatten kunde innehålla en mall för informationsöverföringen. Följaktligen baserades de största protesterna mot denna studie på de statistiska och tekniska metoderna samt den vetenskapliga teorin bakom tolkningen. Kritikerna menade att Benvenistes observationer var

uppsendeväckande på att de "slår mot roten av 200 års observationer och rationella förklaringar av fysiska fenomen" (When to believe the unbelievable..", 1988).

Maddox kommenterade också negativt om att experimenten finansierats av homeopatiska farmaceutiska företag. Men detta är ganska vanligt inom vetenskaplig forskning; att studier finansieras externt eller att forskare får sin lön ifrån en extern källa. Detta argument kan inte tas på så stort allvar. Emellertid blev den övervägande kritiken inriktad mot trovärdigheten av dessa forskare.

Benveniste besvarade den kritiska kommentaren med att först påpeka att den udda sammansatta grupp som besökte hans laboratorium, hade ingen eller lite erfarenhet av arbete i ett laboratorium (Benveniste, 1988). Maddox grupp bestod av 3 personer; den ena var en professionell magiker, J. Randi, den andra var W.W. Stewart med erfarenhet från avvikelser/misskötsel inom vetenskap, en sk. vetenskaplig "fraud-buster" och den sista var Maddox J., utgivaren av Nature och journalist med bakgrund i teoretisk fysik. Ingen av dessa hade alltså en primär erfarenhet av det arbete som utfördes i ett laboratorium, som t ex. vid INSERM. De erkände också att de skulle ha haft svårt att överblicka ett arbete i ett laboratorium utan några instruktioner.

Dessvärre kunde Benveniste inte återupprepa resultaten inför denna grupp med de anvisningar som Maddox angav. Maddox hade designat experimentet så att det skulle utsättas för extra rigorösa åtgärder både metodologiskt/tekniskt och även på personalnivå (Benveniste, 1988, Schiff, 1995). Denna grupp, med mycket lite vetenskaplig praktisk erfarenhet, godtog inte resultaten från en positiv utspädningsserie. Bedömningen baserades på en utspädningsserie som testats på två olika blodprover med stressade tekniska och psykologiska förhållanden för personalen (Benveniste, 1988).

Senare förenklade Benveniste detta experiment (1991) och tillförde ett mer rigoröst kontrollsystem. Detta gav också signifikanta resultat. Nature vägrade dock att publicera detta och Benveniste kunde inte publicera detta internationellt - dörren var stängd - utan han fick nöja sig med en mindre prestigefull fransk tidskrift (Benveniste et al., 1991). Han blev mer eller mindre förvisad från det vetenskapliga samhället, som säger sig vara öppen och objektiv till nya resultat och hypoteser.

1993 var det dags igen att testa Benvenistes experiment, men Hirst et al., fann inte samma positiva effekt som Benveniste fann 1988 (Hirst et al., 1993). Debatten går vidare....

Helt nyligen publicerades en artikel i Inflammation Research (en tidskrift av god kvalitet med ett referee-system) som handlar om hur en stor forskarsatsning bestående av fyra olika laboratorier runt om i Europa har upprepat Benvenistes resultat (Belon et al., 1999). Resultaten förvånade forskarna eftersom de var mycket skeptiska till den homeopatiska principen. Därför gjorde de även mera rigorösa kontroller genom att räkna cellerna automatiskt under samma betingelser som vid första experimentet (Brown and Ennis, 2001). Deras slutsats är att vattnet innehåller någon form av "minne" från ursprungssubstansen. Tidningen The Guardian skriver om detta den 15 mars 2001 och påpekar att antingen kommer Benveniste att "komma in från kylan" eller så kommer dessa stora forskargrupper att förenas med honom därute (Milgrom, 2001). Hur många skall ut i kylan innan vi börjar att bli nyfikna nog att undersöka denna effekt?

Schiff (1995) skriver den "sanna historien om Benveniste" i sin bok "The memory of water".

Benveniste har nyss avlidit (oktober 2004) efter en operation, endast 69 år gammal. Andra får ta vid där han slutade.

Referenser:

Belon, P., Cumps, J., Ennis, M., Mannaioni, P.F., Sainte-Laudy, J., Roberfroid, M. and Wiegant, F.A.. Inhibition of human basophil degranulation by successive histamine dilutions: results of a European multi-centre trial. *Inflamm. Res.* 1999, 48(1):S17-18.

Benveniste, J. Dr. Jacques Benveniste replies. *Nature*, 1988, 334: 291

Benveniste, J., Davenas, E., Ducot, B. et al. L'agitation de Solutions Hautment Diluees n'induit pas d'active Biologique Specifique. *C.R. Acad. Sci. Paris*, 1991, 312: 461.

Coles, P. Benveniste controversy rages on in the French press. *Nature*, 1988, 334: 372.

Davenas, E., Beauvais, F., Amara, J., Oberaum, M., Robinson, B., Miadonna, A., Tedeschi, A., Pomeranz, B.B., Fortner, P., Belon, P., Sainte-Laudy, J., Poitevin, B. and Benveniste, J. Human basophil degranulation triggered by very diluted antiserum against IgE. *Nature*, 1988, 333:816-818.

"Explanation of Benveniste...." *Nature*, 1988, 334: 285-286

Maddox, J., Randi, J. and Stewart, W.W. High-dilution - experiments a delusion. *Nature*, 1988, 334: 287-290.

Milgrom, L. Thanks for the memory. *The Guardian*, March 15, 2001.

Sainte-Laudy, J. Standardisation of basophil degranulation for pharmaceutical studies. *J. Immunol. Meth.* 1987, 89:279-282.

Sainte-Laudy, J. and Belon, P. Biological activity of ultra low doses - II. Effect of ultra low doses of histamine on human basophil degranulation triggered by anti-IgE. In: *Ultra low doses*, (Ed. Dautrempuich, C.), 1991, Taylor & Francis, pp 139-143.

Sainte-Laudy, J. and Belon, P. Inhibition of human basophil activation by high dilutions of histamine. *Agents Actions*, 1993, 38: C245-247.

Sainte-Laudy, J. and Belon, P. Analysis of immunosuppressive activity of serial dilutions of histamine on human basophil activation by flow cytometry. *Inflamm. Res.* 1996, 45 suppl 1, S33-34.

Sainte-Laudy, J. and Belon, P. Application of flow cytometry to the analysis of the immunosuppressive effect of histamine dilutions on human basophil activation: effect of cimetidine. *Inflamm. Res.*, 1997, 46 suppl 1, S37-38.

Sainte-Laudy, J., Sambucy, J.L. and Belon, P. Biological activity of ultra low doses. -I. Effect of ultra low doses of histamine on human basophil degranulation triggered by D. Pteronyssinus extract. In: *Ultra low doses*, (Ed. Dautrempuich, C.), 1991, Taylor & Francis, pp 127-138.

Schiff, M. *The memory of water*. Thorson, Great Britain, 1995, pp166.

"When to believe the unbelievable....", *Nature*, 333: 787.