

# **Una prospettiva integrata sulla trasformazione dell'infiammazione acuta in cronica e sul ruolo del microbioma**

George Vithoulkas

## **SOMMARIO**

La Teoria del Continuum e la Teoria dei Livelli di Salute sono state proposte separatamente per spiegare le numerose risposte al trattamento e comprendere il processo della salute e della malattia nell'individuo. Con lo scopo di raccogliere testimonianze sul rapporto complicato tra sistema immunitario umano e microbioma, si procede in questa sede ad un tentativo di connessione tra le due teorie, per spiegare la trasformazione dell'efficienza della risposta immunitaria (attraverso la risposta infiammatoria acuta e la febbre alta) in un processo infiammatorio cronico di basso grado (che produce la malattia cronica). Ci sono già diverse prove che dimostrano il ruolo del microbioma in tutte le malattie infiammatorie croniche. In questo articolo esporremo il meccanismo per cui il sottoporre una persona sana a un trattamento medico continuo per condizioni infiammatorie acute, porta (ad un certo punto) alla trasformazione in malattia cronica. Sebbene questa ipotesi esiga ulteriori prove sperimentali, è doverosa una riconsiderazione del modo in cui trattiamo le infezioni acute nella popolazione.

PAROLE CHIAVE infiammazione, microbioma, antibiotici, sistema immunitario.

## **INTRODUZIONE**

Nel mio saggio "Il Continuum di Teoria Unificata delle Malattie" (1) la trasformazione di una malattia acuta in cronica segnala il "continuum" di uno stato di malattia in un individuo, sebbene in maniera grossolana. Questo articolo cerca di spiegare ulteriormente il probabile meccanismo alla base di tale trasformazione. I lettori devono considerare con attenzione alcune conclusioni di tale studio, che è basato per lo più sulla mia esperienza di trattamento di più di 150.000 casi.

Nel mio libro "Livelli di Salute" (2) ho cercato di classificare la salute umana in 12 diversi "livelli di salute" in relazione a specifici parametri. Questo articolo cerca di connettere i due concetti, i Livelli di Salute e la Teoria del Continuum, alla luce delle implicazioni che derivano dalla ricerca immunologica. Una condizione di primaria importanza di tale classificazione dei livelli è la risposta dell'organismo alle malattie infiammatorie acute. La capacità dell'organismo di sviluppare una febbre abbastanza alta da "bruciare" gli agenti infettivi è uno dei segnali principali di una salute complessivamente buona. (2,3) In questo saggio teorico vengono descritte le 12 categorie principali di livelli di salute, ma in realtà questi diversi livelli e le loro modificazioni sottili e individuali danno concretamente luogo a centinaia di migliaia (se non milioni) di essi. Come tale, quindi, il livello di salute è essenzialmente un attributo individuale. Come affermato nel libro, la Teoria dei Livelli di Salute considera le somiglianze più evidenti condivise dalle persone nei diversi gruppi con una prospettiva omeopatica.

La novità in aggiunta a tale teoria è che questi livelli sono determinati principalmente, anche se non esclusivamente, dal grado di simbiosi armoniosa o disarmonica dei microorganismi che abitano nell'intestino o nella pelle. Si tratta di archeobatteri, batteri, virus, protisti, funghi ed elminti che sono presenti stabilmente nell'organismo e vengono descritti come microbioma umano (4,5). Il loro equilibrio e coesistenza pacifica determinano lo stato di salute complessiva (6-8). Infatti, tale stato dipende dal numero critico e dalla diversità delle differenti colonie di microbi (9,10).

Potenzialmente questi microorganismi sono di due tipi: microorganismi utili e microorganismi dannosi (11). Quando diminuiscono le colonie di batteri e virus benigni, aumentano quelle di batteri e virus dannosi, e inizia il processo infiammatorio. (12). Tale infiammazione conferma che è iniziata una "guerra" interna nell'ambiente dei microorganismi. Inizia ad opera del sistema immunitario nel momento in cui percepisce che l'omeostasi è in pericolo, ed ha come obiettivo di ristabilire l'equilibrio perduto.

Ritengo che la gran parte delle malattie infiammatorie croniche siano dovute a microorganismi trasmutati che sono divenuti tossici per l'ospite. Le malattie puramente monogeniche di eredità Mendeliana e le condizioni non infiammatorie sono escluse da questo contesto, poichè il meccanismo in tali casi è diverso dalle malattie infiammatorie croniche. La costruzione dell'organismo umano.

Nei testi "La Scienza dell'Omeopatia" (14) e "Livelli di Salute" (2), ho presentato la struttura dell'intero corpo umano. Comprendere questa costruzione diviene importante per interpretare la relativa importanza dei sistemi organici nel corpo. In breve, c'è una gerarchia nella costruzione dell'essere umano- alcune facoltà/organi/sistemi organici sono più vitali di altri per la sopravvivenza. Questi elementi vitali sono più protetti di quelli meno importanti, anche dalla difesa immunitaria. Tale organizzazione implica uno sforzo da parte del sistema immunitario per tenere il malanno quanto più possibile "in superficie". Un sistema immunitario efficiente, capace di adattarsi facilmente a stimoli che producono malattie, non ne soffrirà per niente, ma neutralizzerà l'agente infettivo. Invece, se l'efficienza del sistema immunitario è sempre più compromessa, ci sarà corrispondentemente un'infezione seria.

La gerarchia, in termini semplici, a livello fisico, segue questo ordine: pelle- membrane della mucosa e ghiandole- sistema muscolare- sistema scheletrico- sistema gastrointestinale- sistema renale- polmoni- fegato e sistema endocrino- cuore- cervello.

Al di là di questa struttura, la profondità patologica rappresenta uno strato di complessità che completa il quadro. Per esempio: sebbene la pelle sia più "superficiale" delle mucose e delle ghiandole, la patologia sistemica della malattia autoimmune che si manifesta sulla pelle, ovvero, la psoriasi, è una malattia più profonda rispetto alla comune tonsillite. Un tumore invasivo delle ossa è più "profondo" del diabete neuropatico. Il motivo per cui si deve comprendere questo concetto in questo contesto è che la teoria del Continuum e l'ipotesi del microbioma parlano di una malattia che si dirige dal "superficiale" al "profondo". Si deve capire che questi termini sono relativi e individualistici e non un'idea applicabile alla generalità delle persone. In breve, una malattia più profonda è quella che ha colpito i sistemi più vitali rispetto alla malattia esistente in precedenza in quell'individuo.

La battaglia

Nei primi anni della vita, la battaglia per mantenere l'omeostasi di fronte all'invasione patogenica di solito inizia in forma di malattia infettiva acuta con febbre alta (ad es: tonsillite, otite, bronchite e enterocolite) e il campo di battaglia di solito sono le mucose e le ghiandole (10, 15, 16). Se questa infiammazione di tipo superficiale viene soppressa con farmaci forti che uccidono indiscriminatamente i microorganismi preposti alla difesa, il risultato può essere o il recupero (a meno che l'organismo non prevalga sugli effetti collaterali del trattamento), oppure un'apparente eliminazione dei sintomi, ma in realtà con peggioramento dell'ambiente microbico (17). In questo secondo caso, l'infiammazione andrà più in profondità e colpirà i sistemi degli organi (come quello digestivo, respiratorio, e il sistema nervoso) o organi specifici (come i polmoni, il cuore, il fegato, i reni e la tiroide (18)). Se lo squilibrio a livello dei microorganismi inizia durante l'infezione e se il sistema immunitario dell'ospite non riesce a portare a termine la battaglia a causa dell'intervento di farmaci, la salute complessiva dell'individuo sarà compromessa, e la battaglia si trasferirà a un livello più profondo come sub-infiammazione, che noi riconosciamo come malattia cronica.

(19,20). Questa battaglia, nella forma di subinfiammazione di basso grado, continuerà per anni, a meno che l'organismo non ristabilisca lentamente la composizione originale/sana del suo microbioma (15). Questa ipotesi implica che il trattamento corretto di queste infezioni superficiali sia di lasciare che facciano il loro corso somministrando un "supporto" minimale di terapia blanda e non usare sostanze chimiche che possono uccidere i microorganismi utili. Questo approccio, tuttavia, non si applica ai casi di emergenza di stati infiammatori severi, dove, ad esempio, sia imminente una condizione di sepsi. Tuttavia, se l'organismo riceve molti farmaci e l'infiammazione superficiale viene trattata aggressivamente, l'effetto del trattamento sarà soppressivo, invece che curativo (un trattamento soppressivo si ha quando i farmaci impediscono il processo naturale di recupero e non permettono al meccanismo di difesa di operare il recupero a modo proprio e secondo il proprio ritmo). Il meccanismo di difesa, che cerca costantemente di raggiungere la massima funzionalità, quando non è in grado di affrontare l'infezione in maniera curativa e nello stesso momento sente la pressione dei farmaci, metterà in atto una seconda linea difensiva, trasferendo la battaglia a organi più profondi per evitare il collasso totale dell'organismo (22). A questo punto l'infiammazione cessa di essere acuta e si trasforma in persistente di grado basso (10,20,23). Così si evita la morte, ma al prezzo di un paziente che soffre di una malattia cronica. Allora questa sub-infiammazione, più profonda, che è ora una condizione cronica, sarà molto più difficile da trattare (24,25). La malattia cronica progredisce fintantochè il meccanismo di difesa è incapace di fermare l'aumento di microorganismi che ha causato lo squilibrio. Questo fatto viene indicato come risultato in diversi test di laboratorio durante il corso della malattia cronica, che dimostrano esacerbazioni periodiche, indicando che c'è un cambiamento costante del microbioma in relazione alle esacerbazioni e alle remissioni. (24)

Non si pensi che lo sviluppo di queste condizioni croniche è esclusivamente il risultato di soppressioni specifiche di infezioni acute ad opera di farmaci o vaccinazioni o esposizione ad altre sostanze tossiche. Può essere anche determinato da stress severo e continuativo o da un conflitto psicologico così profondo che l'organismo non riesce più a fronteggiarlo. Tutte queste condizioni possono indurre cambiamenti nella composizione del microbioma, con un aumento di patogeni o conversione di microorganismi da benigni a patogeni (12). Sarebbe interessante esaminare il microbioma prima e dopo la vaccinazione.

Quando si instaura tale trasformazione nell'intestino (da microorganismi benigni a patogeni), inizia una battaglia globale tra diverse colonie di microorganismi- una guerra tra vita e morte, per la sopravvivenza dell'ospite o dei patogeni! Questa è la tipica battaglia di tutti coloro che soffrono di malattie croniche (26), il che implica che tutte le malattie croniche sono mantenute da patogeni diversi. La vita del paziente, da quel momento, dipende dagli esiti di questa battaglia. Il paziente potrà recuperare ristabilendo l'equilibrio, o la salute sarà sempre più compromessa.

La trasformazione da infiammazione acuta a cronica avviene, tra altri fenomeni, anche a causa della riduzione di microorganismi benigni da sovrauso di antibiotici o altre sostanze chimiche che uccidono questi batteri che mantenevano l'equilibrio dello stato di salute (4,12,27,29). Per esempio, con la scoperta della penicillina, prodotta dai funghi, la presenza di questo farmaco nel sangue, soprattutto se somministrata a dosi massicce, uccide i batteri, ma alla fine il suo uso esagerato causava un aumento della frequenza delle malattie fungine e resistenza antibiotica dei batteri (12,30-33). In altre parole, se l'aumento delle colonie di patogeni si stabilizza, questi continueranno a neutralizzare le colonie benefiche che, secondo il meccanismo del sistema immunitario, stanno cercando di ristabilire l'equilibrio perduto, cioè l'omeostasi.

Pertanto è ovvio che esiste un substrato che connette i diversi microorganismi. Questo substrato è l'ambiente, il tipo di costituzione o la predisposizione dell'organismo individuale.

Questo substrato non è costante o stabile ma cambia in relazione ai risultati di queste battaglie. (12, 34, 35)

Inoltre il microbioma influenza anche la psicologia della persona (36); per esempio, la disposizione psicologica negativa di un paziente che ha anche una semplice influenza o una infezione batterica comune (37-40). Nel corso della malattia, tutti i cambiamenti della sintomatologia, sia mentali, emozionali o fisici, coincidono con cambiamenti nella composizione del microbiota. (23,41-43)

Poi consideriamo le malattie autoimmuni. La medicina convenzionale di solito definisce un gruppo di malattie croniche come autoimmuni, intendendo dire che in effetti l'organismo attacca se stesso, il che significa che qualcosa è andato storto nel meccanismo di difesa. In realtà, attraverso trattamenti e comportamenti imprudenti, abbiamo portato l'organismo verso una situazione caotica. E' ormai chiaro che molte malattie autoimmuni manifestano disbiosi del microbioma.(15). Per esempio i pazienti con sclerosi multipla, oppure, a livello sperimentale, l'encefalomielite autoimmune nei topi, manifestano le rispettive cellule T recettori degli organismi del microbioma. (44)

Contrariamente a quanto creduto in precedenza, ora si riconosce che le malattie croniche sono di natura subinfiammatoria (45), probabilmente perpetuate da certi tipi di patogeni mutati che dimoravano naturalmente nell'intestino dell'ospite nel suo stato di equilibrio precedente (12). Possiamo perciò dedurre che, una volta che un virus dannoso, un batterio o un fungo hanno imposto la loro supremazia, la salute dell'individuo è severamente compromessa, e la simbiosi equilibrata all'interno del microorganismo è perduta.

L'educazione del sistema immunitario

E' molto importante considerare che durante la battaglia dell'ospite contro gli agenti infettivi, il sistema immunitario, il cui obiettivo è la sopravvivenza dell'ospite, sta concretamente imparando a dare una risposta contemporanea all'attacco di miriadi di agenti epidemici (46). Se questo auto- apprendimento del sistema immunitario giovane (durante l'infanzia) non ha la possibilità di completare il suo corso con periodiche febbri alte e altre difese infiammatorie, ci sarà un aumento del numero di pazienti che svilupperanno malattie croniche più avanti nella vita.(1, 15)

Vale anche la pena di ricordare che un sistema immunitario che non è ben allenato diventerà allergico a sostanze naturali come il polline dei fiori, a piante, animali e cibi, tutte cose che dovrebbero portare gioia e non tormento, come accade ai bambini allergici (47-51). I pazienti allergici soffrono non solo fisicamente, ma anche mentalmente/emotivamente, per cattivo umore, ansia, depressione, fobie ecc., si evidenzia quindi la connessione tra la flora intestinale e la psicologia del paziente. (52-54). E' interessante come l'ansia del paziente ipocondriaco riguarda spesso le sue funzioni intestinali. E' rilevante notare che tali pazienti indicano essi stessi questa connessione al medico. Questa situazione è il risultato di una ipermedicazione; abbiamo finito per avere un gran numero di persone che soffrono di allergie nella società occidentale (53). Oggi ci sono globalmente più di 700 milioni di persone affette da allergie, il 40% circa sono bambini (55,56). In queste cifre non si contano le reazioni avverse ai farmaci e l'anafilassi, che sono considerevoli. Il carico è maggiore nel mondo occidentale, dove il 7,8% degli adulti in U.S. soffre di rinite allergica e fino al 40% della popolazione mostra anticorpi sensibilizzanti (chiamati IgE) (55,56). Tuttavia il quadro è diverso nei paesi dove si sono adottati più lentamente i farmaci. Nel 2014 Kung et al. ha affermato:"Le allergie alimentari tradizionalmente sono state un evento raro in Africa. Tuttavia la prevalenza di altre manifestazioni allergiche come l'asma e la dermatite atopica continuano ad aumentare nei paesi africani a reddito più alto." (57). E' anche interessante che finora le malattie neuromuscolari come la sclerosi multipla, la sclerosi laterale amiotrofica (SLA) e la miastenia grave sono state assenti nel continente africano, che non aveva accesso agli antibiotici e alle vaccinazioni.(58)

Questa situazione dimostra chiaramente che negli anni recenti le malattie croniche più profonde si sono sviluppate all'interno delle popolazioni occidentali e sono, probabilmente, il risultato dei disturbi del microbioma dovuti all'uso eccessivo dei farmaci (59,60). Invece la popolazione africana, economicamente in ritardo, non avendo accesso ai suddetti farmaci, è esente da tali disturbi. Tuttavia l'incidenza delle allergie e delle malattie neuromuscolari aumenterà anche tra le popolazioni dell'Africa (61,629, man mano che avranno accesso agli stessi farmaci che usiamo noi, in relazione all'aumentato livello di vita (63-66).

Le allergie indicano che gli esseri umani non sono più adatti a vivere in un ambiente naturale, che come tale appare come un nemico. Se è vero che ci possono essere in gioco altri fattori, come l'inquinamento e la malnutrizione, rimane il fatto che la gran parte della popolazione non è colpita fino al punto che i pazienti allergici siano colpiti dall'ambiente.

#### Livelli di Salute e microbioma

Il sistema immunitario mantiene l'omeostasi non in stato immobile e stagnante, ma come un equilibrio dinamico tra un leggero equilibrio e un leggero squilibrio degli stati stessi (2,68). Il livello più alto di salute è proprio di quegli organismi che mantengono un eccellente equilibrio del loro microbioma (68). Man mano che si scende di livello, il sistema immunitario viene sempre più compromesso/indebolito nelle proprie difese. Ai livelli più bassi (5 o 6), si incontrano sistemi immunitari che combattono costantemente questa battaglia, poichè vengono costantemente attaccati da patogeni che stanno cercando di insediare le proprie colonie. Questa situazione si evidenzia clinicamente con ripetute infezioni e infezioni severe (2,69-71). Qui, anche se in maniera più lieve rispetto ai livelli più alti, il sistema immunitario ancora combatte per tenere in equilibrio il microbioma. Tuttavia, scendendo ulteriormente di livello, ai livelli 7,8 e 9, si verifica un'alterazione dell'ambiente microbiale. (4,9,15). Quando i patogeni riescono a ottenere l'obiettivo, il risultato è una malattia infiammatoria cronica. Quando l'organismo arriva a questo, si verifica un cambio complessivo dell'omeostasi per sopravvivere alle nuove condizioni che si sono create. (72). In seguito prevale una guerra costante nell'organismo per mantenere l'equilibrio migliore nelle nuove circostanze e prevenire aggravamenti della condizione cronica. Questo fenomeno si riconosce clinicamente dai periodi di esacerbazione e remissione, che sono tipici della gran parte delle malattie croniche (73-76). Di solito, nella gran parte dei casi, i costituenti Benigni del microbioma perdono la battaglia per la sopravvivenza mentre la malattia peggiora e alla fine coinvolge altri organi e sistemi, e porta il paziente al decesso (77).

La principale caratteristica dei primi sei livelli di salute, che li separa dagli altri sei livelli di aumentata morbilità cronica, è la loro possibilità di produrre febbre alta in risposta agli agenti infettivi 2. Si deve notare che l'agente infettivo è soltanto l'innesco, lo strumento che attiva la predisposizione dell'organismo, dove i patogeni sono dormienti, ma una volta innescati e risvegliati iniziano ad attaccare l'ospite. (12,78-80)

La Teoria dei Livelli di Salute (2) spiega che ai livelli più alti, specialmente ai livelli 1,2,3,4, il paziente risponde alle infezioni acute con febbre alta, contrastando l'agente infettivo.

Tuttavia, le infezioni nei pazienti che sono ai livelli 5 e 6 sono più severe, perchè vi sono altre patologie già esistenti a questi livelli. Di solito è necessaria assistenza medica durante queste infezioni. Dal livello 7 al 12 si instaurano malattie più profonde, come condizioni autoimmuni, neuromuscolari, SLA, sclerosi multipla a uno stadio attivo, malattia di Alzheimer, demenza, malattia polmonare cronica ostruttiva (COPD), osteoartrite, diabete mellito di tipo II, lupus eritematoso sistemico, psoriasi vulgaris, artrite reumatoide (RA), colite ulcerosa e malattie cardiache. Tutte queste malattie hanno un andamento progressivo a partire dal livello 5 o 6, che è lo stadio iniziale dove il danno non è considerevole e sono ancora trattabili, e poi progrediscono attraverso i livelli 7, 8 e 9 o oltre quando vanno più in profondità fino agli ultimi stadi di salute ai livelli 10,11,12. A questi livelli l'organismo non è più in grado di sviluppare una febbre alta (se c'è febbre sarà bassa), a causa dell'aumentata

morbilità. (81) La febbre molto alta a questi livelli può presentarsi se sono infettati da patogeni molto virulenti e, in tal caso, sarà letale, perchè il sistema immunitario è già troppo debole. (82-84). Questo fenomeno si vede nelle infezioni ospedaliere e in tutti i casi cronici che sono allo stadio terminale; i pazienti all'improvviso sviluppano una febbre alta che mette fine alla vita. Il tasso di mortalità di queste febbri terminali è molto alto (85). Anche se il paziente non muore, come può accadere se i farmaci riescono a salvarlo, resterà in uno stato di demenza o di completo sfinimento.

La diversità nello schema della febbre durante le infezioni severe

Il risultato è stato riportato da Bhavani et al., che indica che c'è davvero una differenza nel modo in cui la difesa della febbre si presenta a diversi livelli (86). In tale contesto si deduce che la cessazione della capacità di sviluppare febbre alta in presenza di un agente infettivo, che era possibile nel passato, indica che il sistema immunitario è compromesso già abbastanza e che è in atto un processo sub-infiammatorio attivo e cronico.

Ciò che osserviamo a questi livelli, per esempio, nell'artrite reumatoide (RA), nella psoriasi vulgaris o nell'artrite psoriasica, agli stadi iniziali della malattia cronica, è che questi pazienti mantengono ancora la capacità di sviluppare una febbre alta durante un'infezione, come la polmonite virale o batterica. Questo può accadere fintantochè sono presenti i sintomi infiammatori periferici alle articolazioni o sulla pelle, ma non appena questi sintomi spariscono con la soppressione operata dal cortisone, metatrexate o altri agenti biologici, l'intero impatto della malattia entra in un'altra fase. Questa fase è assai più profonda, le infiammazioni alle articolazioni scompaiono in maniera decisa, ma poi il sistema nervoso centrale viene colpito da ansia severa, attacchi di panico, depressione e mancanza di energia, insieme a possibili disfunzioni profonde degli organi come il cuore, il fegato o i reni. Questo fatto è ulteriormente confermato dal fenomeno che si verifica con la cessazione del trattamento farmacologico in pazienti con artrite reumatoide che ricevono una regolare terapia di farmaci antinfiammatori e hanno una remissione dei sintomi. Se ritorna una piena infiammazione alle articolazioni, l'organismo è in grado di sviluppare di nuovo febbre in risposta alla malattia infiammatoria acuta, mentre allo stesso tempo tutti i sintomi più profondi che esistevano durante il periodo di soppressione, come la diminuzione di energia, la depressione, gli attacchi di panico e il coinvolgimento cardiaco, scompaiono. Questo processo è stato chiamato "sindrome dello spostamento" (87,88), ma in realtà non è uno spostamento allo stesso livello, quanto piuttosto verso un livello più profondo.

La nostra conclusione da queste esperienze cliniche è che, per quanto sia strano, una volta che l'organismo è entrato in uno stato infiammatorio cronico più profondo, sembra non essere più colpito da infezioni acute, a meno che non venga attaccato da un patogeno molto virulento ( ad es. le infezioni ospedaliere), nel qual caso tale infezione porterà il paziente al decesso.

Se il paziente prende regolarmente un'infezione di qualche tipo, ad es. l'influenza, la bronchite, l'otite o la cistite, e all'improvviso cessa di avere tali infezioni per alcuni anni, c'è la possibilità che sia iniziata una condizione cronica. Bisogna indagare su ciò che ha provocato la cessazione di infezioni con febbre alta. Questo può indicare l'inizio di uno stato d'ansia, di depressione, ipertensione arteriosa maligna, l'inizio di una malattia autoimmune o qualsiasi altra condizione cronica seria. Tali persone non saranno infettate dal virus che ha colpito il resto della famiglia (89). Appare falsamente che sia "protetto" dall'infezione. Al contrario, tale "silenzio immunologico" indica che l'individuo è entrato in uno stato di sistema immunitario seriamente compromesso. L'organismo è occupato con la condizione cronica sub-infiammatoria, e ignora l'agente infettivo dell'ambiente.

E' stato osservato che se un bambino ha ricorrenti tonsilliti da stafilococco e vengono prescritti antibiotici ogni volta con successo, l'infezione continua a ritornare fino a che si manifesta nei bronchi o nei polmoni, e la coltura indicherà Proteus, Klebsiella, o peggio

*Pseudomonas aeruginosa*, che sono infezioni più profonde e più forti e antibiotico resistenti che sono riconosciute come molto serie(90). Questo accade quando il numero di colonie di patogeni supera una certa soglia (10). E' interessante notare che i virus o batteri aumentano nell'intestino e le nuove infezioni sono difficili da curare (91). Tuttavia ciò accade quando vi è una trasformazione e comincia a manifestarsi una malattia infiammatoria cronica. Questo è il momento in cui un organismo passa dal livello 6 a 7 o più bassa, quando si stabilisce una condizione cronica. Tale progressione mostra che gli antibiotici precedentemente prescritti hanno forzato il sistema immunitario ad alterare il terreno della flora intestinale e reso l'organismo un fertile campo per, ad esempio, lo sviluppo del bacillo *Proteus*. Questa situazione è molto più difficile da sopprimere, anche con una nuova generazione di antibiotici.

Bisogna tuttavia notare che l'abbassamento della salute non si verifica solo da sovrauso di antibiotici o farmaci, ma anche dopo esposizione a sostanze tossiche o a stress psicologico forte, in grado di alterare il microbioma.

Il terreno

Mentre il processo di mutazione o trasformazione dei virus che vivono insieme e dei batteri in agenti infettivi è ben noto ad ogni medico, ciò che è meno noto è che nella gran parte dei casi di infezione il terreno gioca il ruolo principale, creando la predisposizione e l'ambiente adatto all' innesco infettivo che attiva i virus e microbi patogenici dormienti nell'intestino. (15, 35, 68, 80). Il meccanismo preciso della manifestazione di una malattia cronica è sconosciuto, ma sembra che il ruolo della composizione dei microorganismi sia di primaria importanza. (9,15,20,27)

Il livello elettromagnetico

Si sa che i blocchi costruttivi principali che costituiscono l'essere umano sono i campi di forza che costituiscono il livello primario della nostra esistenza. (93,94) Il successivo blocco fondamentale è il microbioma, composto da trillioni di microorganismi che si sono evoluti insieme e che vivono in comunità all'interno dell'organismo a beneficio reciproco (4,95). Questo fatto mette in luce a questo livello dell'organismo il danno potenziale che può essere causato dalle sostanze tossiche.

Se consideriamo che c'è uno sforzo costante per tenere tutti i tipi di microorganismi in uno stato di coesistenza pacifica (simbiosi), vediamo che c'è una battaglia costante tra le forze della vita e quelle della distruzione e morte. Per trovare tale battaglia non c'è posto più ovvio della flora intestinale. Se cambia l'ambiente immunitario, il terreno diventa favorevole alla moltiplicazione di alcuni virus, batteri o funghi e si prepara così la condizione per la morte dell'ospite. (20,27).

In conclusione, dato che non sappiamo ancora il ruolo preciso di ciascun virus o batterio, possiamo interferire con la flora intestinale soltanto se facciamo estrema attenzione. Pertanto una maniera ottimale per neutralizzare un patogeno durante un'infezione acuta o sotto stress non è tramite farmaci che uccidono direttamente i patogeni, ma cambiando l'ambiente in cui essi prosperano. Tale cambiamento può manifestarsi solo secondo modalità terapeutiche che usano rimedi dall'energia sottile che influisce direttamente sui campi delle forze dell'organismo, come l'omeopatia. L'omeopatia dimostra che viene impartita all'organismo malato un' informazione utile, probabilmente a livello elettromagnetico (96), tramite il potenziamento del rimedio che porta l'informazione di cui l'organismo ha bisogno per guarire. Naturalmente questa terapia richiede un medico di alta professionalità.

L'intelligenza complessiva dell'organismo che costituisce i campi di forze specifiche governa le funzioni dell'organismo. Questo aspetto viene indicato in omeopatia col termine generico di forza vitale (97). Questi campi di forze all'interno dell'organismo conservano l'informazione necessaria e governano il funzionamento ottimale dell'organismo umano.

Questa comprensione dimostrerà l'utilità dell'omeopatia per la professione medica, che indirizza la malattia al livello base dell'esistenza- la forza vitale dell'organismo. L'omeopatia tratta gli effetti clinici tangibili e riproducibili (98-107). E' vero che l'obiezione al suo uso, cioè, che non vi è materiale medico dimostrabile, rimane una risposta da dare (108). Tuttavia c'è abbastanza evidenza da spronare la ricerca che aiuterà a spiegare la scienza. Si ricordi che Max Planck spiegò la natura quantica della luce, sebbene mettesse in discussione la sua concezione classica della fisica. La teoria aveva senso pratico, sebbene fosse senza basi teoriche in quel tempo. I fatti vennero spiegati con un cambio di paradigma che si presentò molto più tardi, con l'avvento della fisica quantica (109). Similmente in omeopatia vediamo che si accumulano molte evidenze, ma viene presa di mira per la sua incapacità di spiegare il meccanismo di azione nei campi della scienza materiale. (108). Comunque l'astrofisica riconosce che i blocchi di costruzione della vita sono campi di forze che costituiscono un campo elettromagnetico nel quale viene immessa l'energia per ogni creatura vivente (93, 110, 111). per questo l'omeopatia è così efficace, perchè va più in profondità e oltre il microbioma e influisce sulle forze dell'organismo che sono le basi primarie della vita. (112-116). Se l'ambiente elettromagnetico dell'organismo viene influenzato positivamente tramite l'informazione contenuta in un rimedio omeopatico potenziato, il campo elettromagnetico del microbioma viene riequilibrato (96). Tale campo riequilibrato diviene inadatto alla sopravvivenza dei patogeni e si ripristinano condizioni di salute. Propongo che siano programmate sperimentazioni su questa linea di pensiero per spiegare la considerevole evidenza clinica dell'effetto dell'omeopatia. (117-120)

Negli ultimi anni c'è stato un terribile incremento dell'incidenza di malattie croniche degenerative. Secondo Zhongming et al., (121) il motivo di tale aumento non è stato adeguatamente investigato finora. In questo articolo ci si sforza di fare chiarezza sul problema. E' molto chiaro che c'è una correlazione tra il funzionamento del sistema immunitario e la condizione del microbioma intestinale (122, 123). Un esempio comune è la presenza di numerose colonie batteriche nel tratto intestinale degli esseri umani. Sembrano essere in delicato equilibrio fintantoche l'organismo nel suo complesso è nel suo livello più alto di salute.

## CONCLUSIONE

in questo articolo abbiamo dimostrato come è evidente che il trattamento con antibiotici e corticosteroidi ha in certi casi un impatto negativo sul microbioma che può essere duraturo e contribuire a stimolare una condizione cronica degenerativa. Ne risulta che le anomalie a questo livello sembrano definire lo stadio di malattia cronica nelle sue manifestazioni croniche multiple, che sono responsabili in larga parte per lo stato di salute e malattia. Ciascuna manifestazione influenza le altre, e i fattori che ne colpiscono una producono cambiamenti nell'altra. Con questo retroterra sembra plausibile che l'efficienza con cui il sistema immunitario sviluppa una risposta infiammatoria efficace e mantiene la salute, dipende in gran parte dalla condizione del microbioma. Se le sostanze chimiche danneggiano questa prima linea di difesa, altri fattori di stress che colpiscono il microbioma possono portare a un'infezione cronica di basso grado che innesca una malattia cronica degenerativa verso la quale l'individuo ha predisposizione.

Un organismo sano è capace di fare la febbre e iniziare un processo infiammatorio ognivoltachè un patogeno virulento entra nell'organismo stesso. Tale infiammazione dovrebbe essere trattata con molta attenzione e sensibilità per evitare di distruggere il meccanismo esistente nel microbioma che permette all'organismo di combattere con successo l'infezione acuta.

Trattamenti alternativi dell'infezione acuta, specialmente l'omeopatia, potrebbero fare da prima linea di difesa nell'affrontare queste malattie acute, prima di essere costretti all'uso



di antibiotici e corticosteroidi. I rimedi omeopatici, agendo sul campo energetico, portano un equilibrio immediato, e ristabiliscono il microbioma sano, riportando in tal modo uno stato di difesa efficiente. Questa evidenza che è oggi disponibile nella letteratura medica, si collega alla teoria dei Livelli di Salute e alla teoria del Continuum. Noi auspichiamo che questo piccolo contributo dia l'avvio alla ricerca su questo tema all'interno dei centri medici. Si comprende in maniera evidente che questa teoria all'avanguardia ha bisogno di ulteriori conferme sperimentali e ricerca di base per stabilire dei parametri- ad esempio, tramite un profilo immunitario prima e dopo l'infezione acuta, che potrebbe predire chi è sensibile e in pericolo di sviluppare una malattia cronica se viene operata un'interferenza su processo infiammatorio acuto tramite soppressione farmacologica, antibiotica o corticosteroidica. Questo articolo vuole anche affermare che la soppressione iniziale della febbre non è sempre una pratica saggia, specialmente nei bambini, e questo fatto è ben conosciuto e praticato tra la gran parte dei pediatri. Il limite principale di questa teoria sta nell'insufficiente ricerca, confermata da studi random, controlli, studi a doppio cieco che supportino ulteriormente questa ipotesi- in definitiva i dati statistici sono il limite principale. Bisogna che questa diventi la priorità immediata in questo campo di ricerche. Naturalmente non c'è abbastanza ricerca in questa area scientifica. La mia speranza e prospettiva è che, dato che esistono già i dati preliminari, ci saranno prove cliniche adeguatamente costruite nel prossimo futuro in grado di confermare la correttezza di quanto esposto.

## Bibliografia

- Vithoulkas G, Carlino S. The “continuum” of a unified theory of diseases. *Med Sci Monit.* 2010;16(2):15.
- Vithoulkas G. Levels of health. 3rd revised edition. Alonissos, Greece: International Academy of Classical Homeopathy; 2019.
- Section on Clinical Pharmacology and Therapeutics; Committee on Drugs, Sullivan JE, Farrar HC. Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics.* 2011 Mar;127(3):580-7. doi: 10.1542/peds.2010-3852..
- Dominguez-Bello MG, Godoy-Vitorino F, Knight R, Blaser MJ. Role of the microbiome in human development. *Gut.* 2019;68(6):1108-14. doi: 10.1136/gutjnl-2018-317503.
- Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science.* 2005;308(5728):1635-1638. doi:10.1126/science.1110591.
- Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nature Reviews Genetics.* 2012;13(4):260–70. <https://doi.org/10.1038/nrg3182>
- Bisgaard H, Li N, Bonnelykke K, Chawes BLK, et al. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Sep;128(3):646-52.e1-5. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.060.
- Schroeder BO, Bäckhed F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. *Nature medicine.* 2016;22(10):1079. <https://doi.org/10.1038/nm.4185>
- He FF, Li YM. Role of gut microbiota in the development of insulin resistance and the mechanism underlying polycystic ovary syndrome: a review. *J Ovarian Res.* 2020;13(1):73. doi: 10.1186/s13048-020-00670-3.
- Luo A, Leach ST, Barres R, Hesson LB, Grimm MC, Simar D. The Microbiota and Epigenetic Regulation of T
- Clavenna A, Bonati M. Differences in antibiotic prescribing in paediatric outpatients. *Archives of disease in childhood.* 2011;96(6):590–5.
- Hoskin-Parr L, Teyhan A, Blocker A, Henderson A. Antibiotic exposure in the first two years of life and development of asthma and other allergic diseases by 7.5 yr: a dose-dependent relationship. *Pediatric Allergy and Immunology.* 2013;24(8):762–71.
- Hackett T-L, Singhera GK, Shaheen F, Hayden P, et al. Intrinsic Phenotypic Differences of Asthmatic Epithelium and Its Inflammatory Responses to Respiratory Syncytial Virus and Air Pollution. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology.* 2011;45(5):1090-100. doi: 10.1165/rcmb.2011-0031OC.
- Cătoi AF, Corina A, Katsiki N, Vodnar DC, et al. Gut microbiota and aging-A focus on centenarians. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease.* 2020;1866(7):165765. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165765>
- Li L, Wang F, Liu Y, Gu F. Intestinal microbiota dysbiosis in children with recurrent respiratory tract infections. *Microbial Pathogenesis.* 2019;136:103709. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103709>
- Unger SA, Bogaert D. The respiratory microbiome and respiratory infections. *Journal of Infection.* 2017;74:S84-S8. [https://doi.org/10.1016/S0163-4453\(17\)30196-2](https://doi.org/10.1016/S0163-4453(17)30196-2)
- Jensen A, Fagö-Olsen H, Sørensen CH, Kilian M. Molecular Mapping to Species Level of the Tonsillar Crypt Microbiota Associated with Health and Recurrent Tonsillitis. *PLOS ONE.* 2013;8(2):e56418. doi: 10.1371/journal.pone.0056418.
- Livanos AE, Greiner TU, Vangay P, Pathmasiri W, et al. Antibiotic-mediated gut microbiome perturbation

- Helper 17/Regulatory T Cells: In Search of a Balanced Immune System. *Frontiers in Immunology*. 2017;8(417). doi: 10.3389/fimmu.2017.00417.
11. Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JI, Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science*. 2009;326(5960):1694–7. doi: 10.1126/science.1177486
  12. Cresci GA, Bawden E. Gut Microbiome. *Nutrition in Clinical Practice*. 2015;30(6):734-46. doi: 10.1177/0884533615609899.
  13. Heidi C. Rare Genetic Disorders: Learning About Genetic Disease Through Gene Mapping, SNPs, and Microarray Data. *Nature Education*. 2008;1(1):192.
  14. Vithoulkas G. The science of homeopathy. B. Jain Publishers; 2002.
  15. Li B, Selmi C, Tang R, Gershwin ME, Ma X. The microbiome and autoimmunity: a paradigm from the gut-liver axis. *Cell Mol Immunol*. 2018;15(6):595-609. doi: 10.1038/cmi.2018.7.
  16. Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2015;282(1821):20143085. <https://doi.org/10.1098/rspb.2014.3085>
  17. Cox LM, Yamanishi S, Sohn J, Alekseyenko AV, et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell*. 2014;158(4):705–21.
  18. Kozyrskyj AL, Ernst P, Becker AB. Increased risk of childhood asthma from antibiotic use in early life. *Chest*. 2007;131(6):1753–9.
  19. Teo Shu M, Mok D, Pham K, Kusel M, et al. The Infant Nasopharyngeal Microbiome Impacts Severity of Lower Respiratory Infection and Risk of Asthma Development. *Cell Host & Microbe*. 2015;17(5):704-15. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.03.008>
  20. Alam R, Abdolmaleky HM, Zhou J-R. Microbiome, inflammation, epigenetic alterations, and mental diseases. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2017;174(6):651-60. doi: 10.1002/ajmg.b.32567.
  21. Blaser MJ. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. *Science*. 2016;352(6285):544-545. doi:10.1126/science.aad9358
  22. Marra F, Lynd L, Coombes M, Richardson K, et al. Does antibiotic exposure during infancy lead to development of asthma?: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2006;129(3):610–8. doi: 10.1378/chest.129.3.610.
  23. Rogers GB, Keating DJ, Young RL, Wong ML, Licinio J, Wesselingh S. From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways. *Mol Psychiatry*. 2016;21(6):738-48. doi: 10.1038/mp.2016.50.
  24. Invernizzi R, Molyneaux PL. The contribution of infection and the respiratory microbiome in acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2019;28(152). doi: 10.1183/16000617.0045-2019.
  25. Văcăraș V, Nistor C, Rahovan I, Văcăraș C, Vithoulkas G. Myasthenia gravis therapy with individualized accelerates development of type 1 diabetes in mice. *Nature microbiology*. 2016;1(11):1–13.
  73. Cosorich I, Dalla-Costa G, Sorini C, Ferrarese R, et al. High frequency of intestinal cells correlates with microbiota alterations and disease activity in multiple sclerosis. *Science Advances*. 2017;3(7):e1700492. doi: 10.1126/sciadv.1700492.
  74. Freedman SN, Shahi SK, Mangalam AK. The “Gut Feeling”: Breaking Down the Role of Gut Microbiome in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2018;15(1):109-25. doi: 10.1007/s13311-017-0588-x.
  75. Jubinville E, Veillette M, Milot J, Maltais F, et al. Exacerbation induces a microbiota shift in sputa of COPD patients. *PLOS ONE*. 2018;13(3):e0194355. doi: 10.1371/journal.pone.0194355.
  76. Walujkar SA, Kumbhare SV, Marathe NP, Patangia DV, et al. Molecular profiling of mucosal tissue associated microbiota in patients manifesting acute exacerbations and remission stage of ulcerative colitis. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*. 2018;34(6):76. doi: 10.1007/s11274-018-2449-0.
  77. Xu R, Tan C, Zhu J, Zeng X, et al. Dysbiosis of the intestinal microbiota in neurocritically ill patients and the risk for death. *Critical Care*. 2019;23(1):195. doi: 10.1186/s13054-019-2488-4.
  78. Wu L, Estrada O, Zaborina O, Bains M, et al. Recognition of Host Immune Activation by *Pseudomonas aeruginosa*. *Science*. 2005;309(5735):774-7. doi: 10.1126/science.1112422.
  79. Kurilshikov A, Wijmenga C, Fu J, Zhernakova A. Host Genetics and Gut Microbiome: Challenges and Perspectives. *Trends in Immunology*. 2017;38(9):633-47. <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.06.003>
  80. Zhang H, Sparks JB, Karyala SV, Settlege R, Luo XM. Host adaptive immunity alters gut microbiota. *The ISME Journal*. 2015;9(3):770-81. doi: 10.1038/ismej.2014.165.
  81. Kolodkina OF. [Clinical characteristics of pneumonia in schizophrenics]. *Klin Med (Mosk)*. 2003;81(7):59-62.
  82. Laupland KB, Shahpori R, Kirkpatrick AW, Ross T, Gregson DB, Stelfox HT. Occurrence and outcome of fever in critically ill adults. *Crit Care Med*. 2008;36(5):1531-5. doi: 10.1097/CCM.0b013e318170efd3.
  83. Kiekkas P, Velissaris D, Karanikolas M, Aretha D, et al. Peak body temperature predicts mortality in critically ill patients without cerebral damage. *Heart Lung*. 2010;39(3):208-16. doi: 10.1016/j.hrtlng.2009.06.019.
  84. Jiang Q, Cross AS, Singh IS, Chen TT, Viscardi RM, Hasday JD. Febrile core temperature is essential for optimal host defense in bacterial peritonitis. *Infection and immunity*. 2000;68(3):1265-70. doi: 10.1128/iai.68.3.1265-1270.2000.
  85. Egi M, Morita K. Fever in non-neurological critically ill patients: A systematic review of observational studies. *Journal of Critical Care*. 2012;27(5):428-33. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2011.11.016>
  86. Bhavani SV, Carey KA, Gilbert ER, Afshar M, Verhoef PA, Churpek MM. Identifying Novel Sepsis Subphenotypes Using Temperature Trajectories. *Am J*

- homeopathy: A case report. *Clinical Case Reports*. 2020;n/a(n/a). doi: <https://doi.org/10.1002/ccr3.3190>
26. Willis KA, Postnikoff CK, Freeman A, Rezonzew G, et al. The closed eye harbours a unique microbiome in dry eye disease. *Sci Rep*. 2020;10(1):12035. doi: 10.1038/s41598-020-68952-w.
27. Hanada S, Pirezadeh M, Carver KY, Deng JC. Respiratory Viral Infection-Induced Microbiome Alterations and Secondary Bacterial Pneumonia. *Frontiers in Immunology*. 2018;9(2640). doi: 10.3389/fimmu.2018.02640.
28. Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol*. 2008;6(11):e280.
29. Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;108(Supplement 1):4554–61.
30. Otto MA. Yeast infection four times as likely with penicillin use NJ, USA: Frontline Medical Communications Inc.; [cited 2020 31/07/2020]. Available from: <https://www.mdedge.com/clinicianreviews/article/77427/infectious-diseases/yeast-infection-four-times-likely-penicillin-use>
31. Appelbaum PC. World-wide development of antibiotic resistance in pneumococci. *European Journal of Clinical Microbiology*. 1987;6(4):367-77. doi:10.1007/BF02013089.
32. Haglund LA, Istre GR, Pickett DA, Welch DF, Fine DP, Group tPS. Invasive Pneumococcal Disease in Central Oklahoma: Emergence of High-Level Penicillin Resistance and Multiple Antibiotic Resistance. *The Journal of Infectious Diseases*. 1993;168(6):1532-6. doi: 10.1093/infdis/168.6.1532.
33. Marston HD, Dixon DM, Knisely JM, Palmore TN, Fauci AS. Antimicrobial resistance. *JAMA*. 2016;316(11):1193–204.
34. Dąbrowska K, Witkiewicz W. Correlations of Host Genetics and Gut Microbiome Composition. *Frontiers in Microbiology*. 2016;7(1357). doi: 10.3389/fmicb.2016.01357.
35. Brown EM, Sadarangani M, Finlay BB. The role of the immune system in governing host-microbe interactions in the intestine. *Nature Immunology*. 2013;14(7):660-7. doi: 10.1038/ni.2611.
36. Vuong HE, Yano JM, Fung TC, Hsiao EY. The microbiome and host behavior. *Annual review of neuroscience*. 2017;40:21–49.
37. Harden LM, Kent S, Pittman QJ, Roth J. Fever and sickness behavior: Friend or foe? *Brain Behav Immun*. 2015;50:322-33. doi: 10.1016/j.bbi.2015.07.012.
38. Basu Mallik S, Mudgal J, Nampoothiri M, Hall S, et al. Caffeic acid attenuates lipopolysaccharide-induced sickness behaviour and neuroinflammation in mice. *Neurosci Lett*. 2016;632:218-23. doi: 10.1016/j.neulet.2016.08.044.
39. Respir Crit Care Med. 2019;200(3):327-35. doi: 10.1164/rccm.201806-1197OC.
40. Kissen DM. The significance of syndrome shift and late syndrome association in psychosomatic medicine. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 1963;136(1).
41. GROEN JJ. Syndrome Shift. *Archives of Internal Medicine*. 1964;114(1):113-7. doi: 10.1001/archinte.1964.03860070159021.
42. Sibley W, Bamford C, Clark K. Clinical viral infections and multiple sclerosis. *The Lancet*. 1985;325(8441):1313-5.
43. Zaoutis TE, Goyal M, Chu JH, Coffin SE, et al. Risk Factors for and Outcomes of Bloodstream Infection Caused by Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* Species in Children. *Pediatrics*. 2005;115(4):942-9. doi: 10.1542/peds.2004-1289.
44. Li N, Ma W-T, Pang M, Fan Q-L, Hua J-L. The Commensal Microbiota and Viral Infection: A Comprehensive Review. *Frontiers in Immunology*. 2019;10(1551). doi: 10.3389/fimmu.2019.01551.
45. Kim SW, Grant JE, Kim SI, Swanson TA, et al. A possible association of recurrent streptococcal infections and acute onset of obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2004 Summer;16(3):252-60. doi: 10.1176/jnp.16.3.252.
46. Ravitz LJ. History, measurement, and applicability of periodic changes in the electromagnetic field in health and disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1962;98(4):1144-201. doi: 10.1111/j.1749-6632.1962.tb30626.x.
47. Levin M. Bioelectromagnetics in morphogenesis. *Bioelectromagnetics*. 2003;24(5):295-315. doi: 10.1002/bem.10104.
48. McFall-Ngai M. Care for the community. *Nature*. 2007;445(7124):153-. doi: 10.1038/445153a.
49. Manzalini A, Galeazzi B. Explaining homeopathy with quantum electrodynamics. *Homeopathy*. 2019;32(03):169-76.
50. Hahnemann S. *Organon of medicine*: B. Jain publishers; 2002.
51. Mahesh S, Vithoulkas G, Mallappa M. Gangrene: Five case studies of gangrene, preventing amputation through Homeopathic therapy. *Indian Journal of Research in Homeopathy*. 2015;9(2). doi: 10.4103/0974-7168.159544.
52. Mahesh S, Mallappa M, Tsintzas D, Vithoulkas G. Homeopathic Treatment of Vitiligo: A Report of Fourteen Cases. *Am J Case Rep*. 2017;18:1276-83. doi: 10.12659/ajcr.905340.
53. Denisova TG, Gerasimova LI, Pakhmutova NL, Mahesh S, Vithoulkas G. Individualized Homeopathic Therapy in a Case of Obesity, Dysfunctional Uterine Bleeding, and Autonomic Dystonia. *Am J Case Rep*. 2018;19:1474-9. doi: 10.12659/AJCR.913328.
54. Mahesh S, Mallappa M, Vithoulkas G. Embryonal Carcinoma with Immature Teratoma: A Homeopathic Case Report. *Complement Med Res*. 2018;25(2):117-21. doi: 10.1159/000481819.

39. Swiergiel AH, Smagin GN, Johnson LJ, Dunn AJ. The role of cytokines in the behavioral responses to endotoxin and influenza virus infection in mice: effects of acute and chronic administration of the interleukin-1-receptor antagonist (IL-1ra). *Brain Research*. 1997;776(1):96-104. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(97\)01009-3](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(97)01009-3)
40. Köhler-Forsberg O, Petersen L, Gasse C, Mortensen PB, et al. A nationwide study in Denmark of the association between treated infections and the subsequent risk of treated mental disorders in children and adolescents. *JAMA psychiatry*. 2019;76(3):271–9.
41. Lee KH, Foxman B, Kuan G, López R, et al. The respiratory microbiota: associations with influenza symptomatology and viral shedding. *Ann Epidemiol*. 2019;37:51-6.e6. doi:10.1016/j.annepidem.2019.07.013.
42. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *science*. 2012;336(6086):1268–73.
43. Stokholm J, Blaser MJ, Thorsen J, Rasmussen MA, et al. Maturation of the gut microbiome and risk of asthma in childhood. *Nature communications*. 2018;9(1):1–10.
44. Berer K, Gerdes LA, Cekanaviciute E, Jia X, et al. Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2017;114(40):10719-24. doi: 10.1073/pnas.1711233114.
45. Lawrence T, Gilroy DW. Chronic inflammation: a failure of resolution? *International journal of experimental pathology*. 2007;88(2):85-94.
46. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*. 2016;352(6285):539–44.
47. Zeeuwen PL, Kleerebezem M, Timmerman HM, Schalkwijk J. Microbiome and skin diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13(5):514-20. doi: 10.1097/ACI.0b013e328364ebeb
48. Fujimura KE, Lynch SV. Microbiota in allergy and asthma and the emerging relationship with the gut microbiome. *Cell Host Microbe*. 2015;17(5):592-602. doi: 10.1016/j.chom.2015.04.007.
49. Blázquez AB, Berin MC. Microbiome and food allergy. *Transl Res*. 2017;179:199-203. doi: 10.1016/j.trsl.2016.09.003.
50. Droste J, Wieringa M, Weyler J, Nelen V, Vermeire P, Van Bever H. Does the use of antibiotics in early childhood increase the risk of asthma and allergic disease? *Clinical & Experimental Allergy*. 2000;30(11):1548–53.
51. Thomas M, Custovic A, Woodcock A, Morris J, Simpson A, Murray CS. Atopic wheezing and early life antibiotic exposure: a nested case–control study. *Pediatric allergy and immunology*. 2006;17(3):184–8.
52. Kim SY, Choi SH, Kim JD, Sol IS, et al. Korean Youth with Comorbid Allergic Disease and Obesity Show Heightened Psychological Distress. *The Journal of Pediatrics*. 2019;206:99-104.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.10.037>
53. Logan AC, Jacka FN, Craig JM, Prescott SL. The Microbiome and Mental Health: Looking Back, Moving Forward with Lessons from Allergic Diseases. *Clin*
102. Tenzera L, Djindjic B, Mihajlovic-Elez O, Pulparampil BJ, Mahesh S, Vithoulkas G. Improvements in long standing cardiac pathologies by individualized homeopathic remedies: A case series. *SAGE Open Med Case Rep*. 2018;6:2050313X18792813. doi: 10.1177/2050313X18792813.
103. Mahesh S, Mahesh M, Vithoulkas G. Could homeopathy become an alternative therapy in dengue fever? An example of 10 case studies. *Journal of medicine and life*. 2018;11(1):75.
104. Mahesh S, Jaggi L, Jaggi A, Tsintzas D, Vithoulkas G. Individualised Homeopathic Therapy in ANCA Negative Rapidly Progressive Necrotising Crescentic Glomerulonephritis with Severe Renal Insufficiency - A Case Report. *J Med Life*. 2019;12(1):49-55. doi: 10.25122/jml-2019-0001.
105. Mahesh S, Shah V, Mallappa M, Vithoulkas G. Psoriasis cases of same diagnosis but different phenotypes- Management through individualized homeopathic therapy. *Clin Case Rep*. 2019;7(8):1499-507. doi: 10.1002/ccr3.2197.
106. Tsintzas D, Jaggi A, Jaggi L, Mahesh S, Vithoulkas G. Heterotopic ossification in a 7-year-old female patient treated with individualized homeopathy: A case report. *Clinical Case Reports*. 2019. doi: 10.1002/ccr3.2547.
107. Văcăraș V, Nistor C, Rahovan I, Văcăraș C, Vithoulkas G. Myasthenia gravis therapy with individualized homeopathy: A case report. *Clinical Case Reports*. n/a(n/a). doi: 10.1002/ccr3.3190.
108. Grimes DR. Proposed mechanisms for homeopathy are physically impossible. *Focus on Alternative and Complementary Therapies*. 2012;17(3):149-55. doi: 10.1111/j.2042-7166.2012.01162.x.
109. Ponomarev LI, Kurchatov I. *The quantum dice*: CRC Press; 1993.
110. Davies PC. Does quantum mechanics play a non-trivial role in life? *Biosystems*. 2004;78(1-3):69-79.
111. Tong D. *Quantum Fields: The Real Building Blocks of the Universe - with David Tong [Lecture]*: The Royal Institution; 2017.
112. Glombowsky P, Campigotto G, Galli GM, Griss LG, et al. Experimental infection with *Escherichia coli* in broilers: impacts of the disease and benefits of preventive consumption of a stimulator of homeopathic immunity. *Microbial Pathogenesis*. 2020;149:104570.
113. Dang DX, Kim IH. The effects of road transportation with or without homeopathic remedy supplementation on growth performance, apparent nutrient digestibility, fecal microbiota, and serum cortisol and superoxide dismutase levels in growing pigs. *Journal of Animal Science*. 2021;99(4):skab077.
114. Whitmont RD. The human microbiome, conventional medicine, and homeopathy. *Homeopathy*. 2020;109(04):248–55.
115. Paterson J. The potentised drug and its action on the bowel flora. *Br Homeopath J*. 1936;26:163–88.
116. Saha SK, Das S, Khuda-Bukhsh AR. Phenotypic evidence of ultra-highly diluted homeopathic remedies acting at gene expression level: a novel probe on

- Psychopharmacol Neurosci. 2016;14(2):131-47. doi: 10.9758/cpn.2016.14.2.131.
54. Oh J, An J. Depressive Symptoms, Emotional Aggression, School Adjustment, and Mobile Phone Dependency Among Adolescents with Allergic Diseases in South Korea. *Journal of Pediatric Nursing*. 2019;47:e24-e9. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2019.04.010>
55. American Academy of Allergy Asthma and Immunology. Allergy Statistics Milwaukee, WI, USA: American Academy of Allergy Asthma and Immunology; 2020 [cited 2020 31/7/2020]. Available from: <https://www.aaaai.org/about-aaaai/newsroom/allergy-statistics>.
56. von Mutius E. Influences in allergy: epidemiology and the environment. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2004;113(3):373–9.
57. Kung SJ, Steenhoff AP, Gray C. Food allergy in Africa: myth or reality? *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014;46(3):241-9. doi: 10.1007/s12016-012-8341-z.
58. Wolfgram F. Similar geographical distribution of multiple sclerosis and cancer of the colon. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1975;52(4):294-302. doi: 10.1111/j.1600-0404.1975.tb05825.x.
59. Shreiner A, Huffnagle GB, Noverr MC. The “Microflora Hypothesis” of allergic disease. In: *GI Microbiota and Regulation of the Immune System*. Springer; 2008. p. 113–34.
60. Schumann A, Nutten S, Donnicola D, Comelli EM, et al. Neonatal antibiotic treatment alters gastrointestinal tract developmental gene expression and intestinal barrier transcriptome. *Physiological genomics*. 2005;23(2):235–45.
61. El-Gamal YM, Hossny EM, El-Sayed ZA, Reda SM. Allergy and immunology in Africa: Challenges and unmet needs. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017;140(5):1240-3. doi: 10.1016/j.jaci.2017.09.004.
62. Wjst M, Boakye D. Asthma in Africa. *PLOS Medicine*. 2007;4(2):e72. doi: 10.1371/journal.pmed.0040072.
63. World Health Organization. Atlas: multiple sclerosis resources in the world 2008: World Health Organization; 2008.
64. Wallin MT, Culpepper WJ, Nichols E, Bhutta ZA, et al. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. 2019;18(3):269-85. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30443-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30443-5)
- experimental phage infectivity in bacteria. *Journal of Chinese Integrative Medicine*. 2012;10(4):462–70.
117. Mahesh S, Mallappa M, Vacaras V, Shah V, et al. A Novel Outlook on the Correlation Between Acute and Chronic Inflammatory States, a Retrospective Observational Study. *Authorea Preprints*. 2020.
118. Mahesh S., Mallapa, M., Vithoukas G. Chronic disease development increases with suppression of acute infection diseases in a population – a case controlled pilot study of 166 cases. ECI - The 5<sup>th</sup> European Congress Of Immunology, Amsterdam, 2018. International Academy of Classical Homeopathy | Official website. 2020 [cited 2021 Sep 12]. Available from: <https://www.vithoukas.com/research/congresses/eci-5th-european-congress-immunology-amsterdam-2018>.
119. Mahesh S., Mallapa, M., Vithoukas G. Correlation Between Acute and Chronic Inflammatory States – A Retrospective Evaluation of 544 Diabetes Mellitus Cases. Immunometabolism, Metaflammation And Metabolic Disorders (D6), April 2019, Vancouver, Canada. International Academy of Classical Homeopathy | Official website. 2020 [cited 2021 Sep 12]. Available from: <https://www.vithoukas.com/research/congresses/immunometabolism-metaflammation-and-metabolic-disorders-d6-april-2019-vancouver>.
120. Mahesh S., Vacaras, V., Vithoukas G. Multiple Sclerosis – Correlation with Suppression of Acute Infections By Drugs in the Past – 100 Case Studies. Immunometabolism, Metaflammation And Metabolic Disorders (D6), April 2019, Vancouver, Canada. International Academy of Classical Homeopathy | Official website. 2020 [cited 2021 Sep 12]. Available from: <https://www.vithoukas.com/research/congresses/immunometabolism-metaflammation-and-metabolic-disorders-d6-april-2019-vancouver>.
121. Zhongming Z, Linong L, Wangqiang Z, Wei L. The Lancet: Latest global disease estimates reveal perfect storm of rising chronic diseases and public health failures fuelling COVID-19 pandemic. 2020;
122. Ogunrinola GA, Oyewale JO, Oshamika OO, Olasehinde GI. GI. The Human Microbiome and Its Impacts on Health. *International Journal of Microbiology*. 2020;2020:e8045646. doi:10.1155/2020/8045646.
123. Blaser MJ. The theory of disappearing microbiota and the epidemics of chronic diseases. *Nature Reviews Immunology*. 2017;17(8):461–3.