

Zintegrowane spojrzenie na transmutację ostrego stanu zapalnego w przewlekły i rola mikrobiomu

George Vithoulkas^{1,2*}

Afiliacje Autorów:

1. Uniwersytet Morza Egejskiego, Syros, Grecja
2. Instytut Podyplomowego Kształcenia Lekarzy Ministerstwa Opieki Zdrowotnej Republiki Czuwaszskiej, Cheboksary, Federacja Rosyjska

*** Autor korespondujący:**

George Vithoulkas,
International Academy of
Classical Homeopathy,
Alonissos, Grecja.
E-mail: george@vithoulkas.com

DOI

10.25122/jml-2021-0375

ABSTRAKT

Teoria kontinuum i teoria poziomów zdrowia zostały zaproponowane oddzielnie celem wyjaśnienia niezliczonych reakcji na leczenie i zrozumienia procesu zdrowienia i choroby u jednostki. W świetle zgromadzonych dowodów na zawiły związek między układem odpornościowym człowieka a mikrobiomem, w tym artykule podjęto próbę połączenia tych dwóch teorii w celu wyjaśnienia przemiany sprawnie reagującego układu odpornościowego (poprzez ostrą odpowiedź zapalną i wysoką gorączkę) w układ zaangażowany w przewlekły proces zapalny niskiego stopnia (skutkujący chorobą przewlekłą). Istnieje już wystarczająco dużo dowodów, aby wykazać rolę mikrobiomu we wszystkich przewlekłych chorobach zapalnych. W niniejszym artykule omawiamy mechanizm, dzięki któremu poddanie zdrowej osoby ciągłej (w określonym czasie) farmakoterapii ostrych stanów zapalnych prowadzi do transmutacji w chorobę przewlekłą. Chociaż hipoteza ta wymaga dalszych dowodów eksperymentalnych, wymaga ponownego rozważenia sposobu, w jaki leczymy ostre choroby zakaźne w populacji.

Daty

otrzymano: 6 października 2021
zaakceptowano: 30 listopada
2021

SŁOWA KLUCZOWE: Stany zapalne, mikrobiota, antybiotyki, układ odpornościowy.

WPROWADZENIE

W moim artykule „The Continuum of a Unified Theory of Diseases” [1] poruszono kwestię transmutacji choroby ostrej w chorobę przewlekłą, sygnalizując wyraźnie „kontinuum” stanów chorobowych u danej jednostki. Ten artykuł jest próbą dalszego wyjaśnienia prawdopodobnego mechanizmu tej transmutacji. Z ostrożnością czytelnicy muszą zapoznać się z niektórymi wnioskami zawartymi w tym badaniu, które opiera się głównie na moim doświadczeniu w leczeniu ponad 150 000 przypadków.

W mojej książce „Poziomy zdrowia” [2] próbowałem sklasyfikować ludzkie zdrowie na 12 różnych „poziomów zdrowia” zgodnie z określonymi parametrami. W niniejszym artykule podjęto próbę połączenia tych dwóch idei, poziomów zdrowia i teorii kontinuum, w świetle wniosków z badań immunologicznych. Nadrzędnym warunkiem tej klasyfikacji poziomów jest reakcja organizmu na ostre choroby zakaźne. Zdolność organizmu do wywołania gorączki na tyle wysokiej, by „spalić” czynniki zakaźne, jest jednym z głównych objawów, świadczącym o dobrym stanie zdrowia jednostki [2, 3]. W tym eseju teoretycznym opisano 12 głównych kategorii poziomów zdrowia; jednak te różne poziomy zdrowia i ich subtelne indywidualne modyfikacje w skali globalnej muszą faktycznie skutkować setkami tysięcy (jeśli nie milionami) poziomów. W związku z tym poziom zdrowia jest zasadniczo cechą indywidualną. Jak stwierdzono w książce, teoria poziomów zdrowia rozważa największe podobieństwa wspólne dla osób z różnych grup z perspektywy homeopatycznej.

Nowością w tej teorii jest to, że poziomy te są określane przede wszystkim, ale nie wyłącznie, przez stopień harmonijnej lub dysharmonijnej symbiozy mikroorganizmów żyjących w jelitach lub skórze. Stałymi mieszkańcami organizmu określane mianem mikrobiomu człowieka są archeony, bakterie, wirusy, protisty, grzyby i robaki [4, 5]. Ich równowaga i pokojowe współistnienie decyduje o stopniu ogólnego stanu zdrowia [6–8]. Stan ten zależy bowiem od krytycznej liczby i różnorodności różnych kolonii drobnoustrojów [9, 10].

Potencjalnie te mikroorganizmy są dwójakiego rodzaju: mikroorganizmy pożyteczne i mikroorganizmy szkodliwe [11]. Gdy kolonie pożytecznych bakterii lub wirusów ulegają zmniejszeniu, kolonie szkodliwych bakterii lub wirusów ulegają wzbogaceniu i rozpoczyna się proces zapalny [12]. Ten stan zapalny potwierdza, że w środowisku mikroorganizmów rozpoczęto wojnę wewnętrzną. Jest inicjowana przez układ odpornościowy, gdy wyczuwa on, że homeostaza jest zagrożona, a celem jest przywrócenie utraconej równowagi.

Doświadczenie obserwacyjne

W tej rozprawie naukowej sugeruję, że większość przewlekłych chorób zapalnych jest spowodowana przez transmutowane mikroorganizmy, które stały się toksyczne dla gospodarza. Wykluczone z tej rozprawy zostały choroby czysto monogeniczne o dziedziczeniu mendelowskim i stany niezapalne, ponieważ ich mechanizm różni się od przewlekłych chorób zapalnych [13].

Budowa organizmu człowieka

W książkach „Nauka homeopatii” [14] i „Poziomy zdrowia” [2] zaproponowałem strukturę integralnego organizmu ludzkiego. Zrozumienie tej konstrukcji staje się ważne dla interpretacji względnego znaczenia układów narządów w organizmie. Krótko mówiąc, istnieje hierarchia w

budowie człowieka – niektóre funkcje/narządy/układy narządów są bardziej niezbędne do przeżycia niż inne. Te istotne elementy są chronione w większym stopniu niż te mniej ważne, nawet przez obronę immunologiczną. Taki układ implikuje wysiłek ze strony układu odpornościowego, aby utrzymać zaburzenia chorobowe tak „powierzchniowo”, jak to tylko możliwe. Sprawny układ odpornościowy, zdolny do łatwej adaptacji do bodźców chorobotwórczych, wcale nie ucierpi, ale skutecznie zneutralizuje czynnik i będzie działał dalej. Wraz z rosnącym stopniem nadszarpnięcia wydajności, układ odpornościowy odpowiednio pozwala na poważną infekcję. Hierarchia, najprościej mówiąc, na poziomie fizycznym jest następująca: skóra – błony śluzowe i gruczoły – układ mięśniowy – układ kostny – układ pokarmowy – układ moczowy – płuca – wątroba i układ hormonalny – serce – mózg. W tej strukturze patologiczna głębia tworzy warstwę złożoności, która dopełnia obraz. Na przykład, mimo, że skóra jest bardziej „powierzchniowa” niż błony śluzowe i gruczoły, ogólnoustrojowa patologia choroby autoimmunologicznej objawiającej się w skórze, czyli łuszczycy, jest chorobą „głębszą” niż zwykłe zapalenie migdałków. Inwazyjny rak kości jest „głębszy” niż neuropatia cukrzycowa. Powodem, dla którego tę koncepcję należy rozumieć w tym kontekście, jest to, że teoria kontinuum i obecna hipoteza mikrobiomu mówią o kierowaniu chorobą „w głąb” z „powierzchni”. Należy zrozumieć, że terminy te są względne i indywidualistyczne, a nie uogólnione. Krótko mówiąc, głębsza choroba to taka, która wpłynęła na ważniejsze układy niż wcześniejsza choroba u tej osoby.

Bitwa

We wczesnych latach życia walka o utrzymanie homeostazy w obliczu inwazji patogenów zwykle rozpoczyna się od ostrej choroby zakaźnej z wysoką gorączką (np. zapalenie migdałków, zapalenie ucha środkowego, zapalenie oskrzeli, zapalenie jelit) [10, 15, 16]. Jeśli ten powierzchowny typ zapalenia zostanie stłumiony silnymi lekami, które bez wyjątku zabijają walczące mikroorganizmy, rezultatem może być albo powrót do zdrowia (chyba, że organizm przezwycięży skutki uboczne leczenia), albo pozorna eliminacja objawów, ale rzeczywiste pogorszenie mikro środowiska [17].]. W tym drugim przypadku zapalenie będzie przebiegać głębiej i wpływać na układy narządów (takich jak układ pokarmowy, oddechowy i nerwowy) lub określonych narządów (takich jak płuca, serce, wątroba, nerki i tarczyca) [18]. Jeśli brak równowagi na poziomie mikroorganizmów zaczyna się podczas infekcji i jeśli układ odpornościowy gospodarza nie może zakończyć tej bitwy na własnych warunkach z powodu interwencji lekami, ogólny stan zdrowia jednostki zostanie zagrożony, a bitwa przeniesie się na głębszy poziom w postaci stanu sub- zapalnego, który uznajemy za chorobę przewlekłą [19, 20]. Ta walka, w postaci stanu podzapalenia niskiego stopnia, będzie trwała latami, chyba że organizm powoli przywróci pierwotny/zdrowy skład swojego mikrobiomu [15]. Hipoteza ta implikuje, że prawidłowym sposobem leczenia takich powierzchownych infekcji jest umożliwienie jej przebiegu przy minimalnym „wspomaganiu” łagodnymi środkami terapeutycznymi, a nie chemikaliami, które mogą zabijać pożyteczne mikroorganizmy [21]. Takie podejście nie ma jednak zastosowania w nagłych przypadkach ciężkich stanów zapalnych, gdy na przykład zagraża stan septyczny. Jeśli jednak organizm otrzymuje wiele leków, a powierzchowny stan zapalny jest leczony agresywnie, efekt leczenia będzie raczej tłumiący niż leczniczy (leczenie tłumiące to takie, w którym leki hamują proces naturalnej regeneracji i nie pozwalają mechanizmowi obronnemu przeprowadzić procesu zdrowienia na swój własny sposób i we własnym tempie). Mechanizm obronny, który nieustannie dąży do osiągnięcia punktu optymalnej funkcji, gdy nie jest w stanie poradzić sobie z infekcją w sposób

lecniczy i jednocześnie wyczuwając presję wynikającą z działania leków, przeniesie (poprzez podniesienie drugiej linii obrony) walkę do głębszych narządów, aby uniknąć całkowitego załamania organizmu [22]. W tym momencie stan zapalny przestaje być ostry i przechodzi w chroniczny niskiego stopnia [10, 20, 23].

W ten sposób zapobiega się śmierci, ale kosztem życia pacjenta z przewlekłą chorobą. Wówczas ten przeniesiony, głębszy stan zapalny (obecnie stan przewlekły) będzie znacznie trudniejszy do wyleczenia [24, 25]. Postęp choroby przewlekłej będzie trwał tak długo, jak długo mechanizm obronny nie będzie w stanie zatrzymać rosnącej liczby określonych mikroorganizmów, które spowodowały brak równowagi. Fakt ten obrazują wyniki różnych badań laboratoryjnych w przebiegu choroby przewlekłej demonstrujące okresowe zaostrzenia, wskazujące z kolei na ciągłą zmianę mikrobiomu w trakcie zaostrzeń i remisji [24].

Nie należy tutaj błędnie rozumieć, że rozwój takich przewlekłych stanów jest wyłącznie wynikiem specyficznego tłumienia ostrych chorób zakaźnych przez leki lub szczepienia lub też narażenie na jakąkolwiek inną substancję toksyczną. Może to być również wynikiem przewlekłego silnego stresu lub konfliktu psychologicznego, który jest dostatecznie głęboki gdzie organizm nie może już go udźwignąć. Wszystkie te warunki mogą kreować zmiany w kompozycji mikrobiomu, co skutkuje wzrostem liczebności patogenów lub konwersją komensali w patogeny [12]. Interesującym byłoby zbadanie mikroflory przed i po szczepieniu.

Wraz z początkiem takiej konwersji w jelitach (z mikrobiomu komensalnego na patogenny) rozpoczyna się globalna bitwa między różnymi koloniami mikroorganizmów – wojna na śmierć i życie, o przetrwanie żywiciela lub patogenów! Jest to typowa walka wszystkich pacjentów cierpiących na choroby przewlekłe [26], co oznacza, że wszystkie choroby przewlekłe są utrzymywane przez różne patogeny. Od tego momentu życie człowieka zależy od wyniku tej bitwy. Pacjent albo wyzdrowieje, przywracając równowagę, albo jego zdrowie będzie coraz bardziej zagrożone, co w ostateczności doprowadzi do zgonu.

Transmutacja z ostrej choroby zakaźnej w przewlekłą pojawia się, pośród innych fenomenów, także z powodu zmniejszenia obfitości pożytecznych mikroorganizmów w wyniku nadużywania antybiotyków lub innych środków chemicznych zabijających te bakterie, które utrzymywały równowagę w zdrowiu [4, 12, 27–29]. Na przykład, kiedy odkryto penicylinę, produkt grzybów, jej obecność we krwi, zwłaszcza gdy jest podawana w dużych dawkach, zabija bakterie, ale ostatecznie nadużywanie penicyliny spowodowało wzrost częstotliwości chorób grzybiczych i rozwój bakterii opornych na ten lek [12, 30–33]. Innymi słowy, jeśli powiększone kolonie patogenów dobrze się ustawią, będą wciąż neutralizować korzystne kolonie, które z kolei próbują, pod nadzorem i kierownictwem układu odpornościowego, przywrócić utraconą równowagę, tj. homeostazę.

Dlatego oczywistym jest, że podłoże łączy różne mikroorganizmy. Tym podłoże jest środowisko, natura konstytucji lub też predyspozycje organizmu. Podłoże to nie jest trwałe ani stałe, lecz zmienia się w zależności od wyników tych walk [12, 34, 35].

Ponadto mikrobiom wpływa również na psychikę człowieka [36]; na przykład dobrze znane są przypadki złego nastawienia psychicznego pacjenta cierpiącego nawet na zwykłą gripę lub

pospolitą infekcję bakteryjną [37–40]. W przebiegu choroby wszystkie zmiany w symptomatologii człowieka, czy to psychicznej, emocjonalnej czy fizycznej, zbiegają się ze zmianami w składzie mikrobiomu [23, 41–43].

Następnie rozważyliśmy choroby autoimmunologiczne. Medycyna konwencjonalna właściwie definiuje grupę chorób przewlekłych jako choroby autoimmunologiczne, co oznacza (w efekcie), że organizm atakuje sam siebie, co sugeruje, że mechanizmy obronne organizmu zawiodły. W rzeczywistości poprzez niemądre zachowania życiowe i leczenie doprowadzamy organizm do sytuacji chaotycznych. Obecnie powszechnie wiadomo, że wiele chorób autoimmunologicznych wykazuje dysbiozę mikrobiomu [15]. Na przykład pacjenci ze stwardnieniem rozsianym lub eksperymentalne autoimmunologiczne zapalenie mózgu i rdzenia u myszy wykazują ekspresję odpowiedniego receptora limfocytów T dla mikrobiomu organizmów [44].

Wbrew wcześniejszemu przekonaniu, obecnie uznaje się, że choroby przewlekłe mają charakter subzapalny [45], prawdopodobnie podtrzymywany przez pewne typy zmutowanych patogenów, które były naturalnymi mieszkańcami jelit w przeszłym stanie równowagi gospodarza [12]. Możemy zatem wywnioskować, że gdy określony szkodliwy wirus, bakteria lub grzyb ustanowił supremację, zdrowie jednostki jest poważnie zagrożone, a zrównoważona symbioza w mikroorganizmach zostaje utracona.

Edukacja układu odpornościowego

Bardzo ważne jest, aby wziąć pod uwagę, że podczas walki żywiciela z czynnikami zakaźnymi układ odpornościowy, którego celem jest przeżycie żywiciela, tak naprawdę jednocześnie uczy się, co robić w odpowiedzi na atak niezliczonych czynników epidemicznych [46]. Jeśli młodemu układowi odpornościowemu (w dzieciństwie) nie pozwolono zakończyć samokształcenia poprzez okresowe wysokie gorączki i inne reakcje obronne zapalnymi, u coraz większej liczby pacjentów w późniejszym życiu rozwiną się choroby przewlekłe [1, 15].

Warto również pamiętać, że źle wytrenowany układ odpornościowy będzie reagował alergią na naturalne substancje, takie jak pyłki kwiatów, roślin, zwierząt domowych czy pokarmy, które mają dawać radość życia, a nie udrękę, jak dzieje się u dzieci z alergiami [47–51]. Pacjenci z alergią cierpią nie tylko fizycznie, ale także psychicznie/emocjonalnie z powodu złego nastroju, niepokoju, depresji, fobii itp., co wskazuje na związek między florą jelitową a psychiką pacjenta [52–54]. Interesujące jest to, jak niepokój pacjentów z hipochondrią często dotyczy ich funkcji jelit. To imponujące, jak sami pacjenci zwracają uwagę na ten związek będąc u lekarza. Ta sytuacja jest wynikiem nadużywania leków; doszliśmy do wniosku, że w zachodnim społeczeństwie ogromna liczba osób cierpi na schorzenia alergiczne [53]. Obecnie na całym świecie liczba osób dotkniętych alergiami wynosi ponad 700 milionów, i w przybliżeniu 40% dzieci ma alergię [55, 56]. Liczby te nie uwzględniają niepożądanych reakcji polekowych i anafilaksji, które same w sobie są znaczne. Obciążenie jest większe w świecie zachodnim, gdzie ponad 7,8% dorosłych w USA cierpi na katar sienny i do 40% populacji wykazuje przeciwciała uczulające (tj. IgE) [55, 56]. Jednakże obraz jest nieco inny w krajach, które wolniej zaadoptowały przyjmowanie leków. W 2014 roku Kung i in. stwierdzili: *„Alergia pokarmowa była tradycyjnie postrzegana jako rzadkość w Afryce. Jednak częstość*

występowania innych objawów alergicznych, takich jak astma i atopowe zapalenie skóry, nadal rośnie w krajach afrykańskich o wyższych dochodach” [57]. Co ciekawe, do niedawna na kontynencie afrykańskim, który nie miał dostępu do antybiotyków i szczepień, nie występowały choroby nerwowo-mięśniowe, takie jak stwardnienie rozsiane, stwardnienie zanikowe boczne (ALS) i miastenia rzekomoporaźna [58].

Ta sytuacja wyraźnie pokazuje, że w ostatnich dziesięcioleciach głębsze choroby przewlekłe, które rozwinęły się w populacjach zachodnich, są prawdopodobnie wynikiem zaburzeń mikroflory w tych populacjach przez nadmierne stosowanie leków [59, 60]. Dla kontrastu ekonomicznie zagrożona ludność Afryki, która nie miała dostępu do wspomnianych leków, jest wolna od takich zagrożeń. Jednak częstość występowania alergii i chorób nerwowo-mięśniowych wzrosła również w populacjach afrykańskich [61, 62], gdy tylko uzyskają dostęp do tych samych leków, których my używamy, ze względu na wzrost ich standardu życia [63–66].

Alergie oznaczają, że ludzie nie nadają się już do życia w naturalnym środowisku i jako takie, środowisko wydaje się być nieprzyjazne tym nieszczęśnikom. Chociaż mogą istnieć inne czynniki działające, takie jak zanieczyszczenie i zła dieta, faktem jednak jest to, że większość populacji nie jest dotknięta alergią w takim stopniu, w jakim dotknięci są pacjenci z alergią na środowisko [67].

Poziomy zdrowia i mikrobiota

Układ odpornościowy utrzymuje homeostazę nie jako stagnację, ale jako dynamiczną równowagę między stanami lekko zrównoważonymi i lekko niezrównoważonymi [2, 68]. Najwyższy poziom zdrowia mają te organizmy, które zachowują doskonałą równowagę w swoim mikrobiomie [68]. Przesuwając się w dół poziomów, system odpornościowy jest coraz bardziej zagrożony/osłabiony w swojej obronie. Na niższych poziomach (5 lub 6) napotyka się systemy odpornościowe, które nieustannie toczą tę bitwę, ponieważ są one nieustannie atakowane przez patogeny próbujące założyć swoje kolonie. Ta sytuacja jest klinicznie oceniana jako powtarzające się infekcje i ciężkie infekcje [2, 69–71]. Tutaj, choć słabszy niż na wyższych poziomach, układ odpornościowy wciąż walczy o utrzymanie równowagi mikroflory. Jednak schodząc dalej do poziomów 7, 8 i 9, pojawiają się zmienione środowiska mikrobiologiczne [4, 9, 15]. Stan, w którym patogeny odniosły sukces, skutkuje przewlekłą chorobą zapalną. Kiedy organizm wszedł w stan przewlekłej choroby, następuje ogólna zmiana homeostazy, aby przetrwać w nowych stworzonych warunkach [72]. Potem w organizmie toczy się nieustanna bitwa o zachowanie optymalnej równowagi w nowych warunkach i niedopuszczenie do pogłębienia się przewlekłego stanu. Klinicznie zjawisko to można rozpoznać po okresach zaostrzeń i remisji, charakterystycznych dla większości chorób przewlekłych [73–76]. Zwykle, w większości przypadków, korzystne składniki mikrobiomu przegrywają walkę o przetrwanie, gdy choroba się pogarsza i ostatecznie obejmuje inne narządy i układy, prowadząc do ostatecznego zgonu pacjenta [77].

Główną cechą charakterystyczną pierwszych sześciu poziomów zdrowia, która odróżnia je od pozostałych sześciu poziomów zwiększonej zachorowalności przewlekłej, jest możliwość wywołania wysokiej gorączki w odpowiedzi na czynniki zakaźne 2. Należy w tym miejscu

zaznaczyć, że czynnik zakaźny jest tylko triggerem; jest instrumentem aktywizującym istniejące predyspozycje organizmu, co wyraża się w uśpieniu patogenów, które po uruchomieniu i przebudzeniu zaczynają atakować gospodarza [12, 78–80].

Teoria Poziomów Zdrowia [2] wyjaśnia, że na wyższych sześciu poziomach, zwłaszcza na poziomach 1, 2, 3 i 4, pacjent reaguje na ostrą chorobę zakaźną, rozwijając wysoką gorączkę, przeciwdziałającą czynnikowi zakaźnemu. Jednak infekcje u pacjentów na poziomie 5 lub 6 są cięższe z powodu chorób współistniejących, które już występują na tych poziomach. Podczas tych infekcji zwykle wymagana jest pomoc medyczna. Od poziomu 7 do 12, istnieją głębsze choroby, takie jak choroby autoimmunologiczne, choroby nerwowo-mięśniowe, ALS, aktywne stadium stwardnienia rozsianego, choroba Alzheimera, demencja, przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), choroba zwyrodnieniowa stawów, cukrzyca typu II, toczeń rumieniowaty układowy, łuszczycyca, łuszczycowe zapalenie stawów, reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), wrzodziejące zapalenie jelita grubego i choroby serca. Wszystkie te choroby mają postępujący przebieg, począwszy od poziomu 5 lub 6, który jest początkowym etapem, w którym uszkodzenia nie są znaczne i nadal można je leczyć, dalej choroby postępują przez poziomy 7, 8 i 9 lub nawet głębiej, przesuwały się do ostatnich stadiów zdrowia na poziomach 10, 11 i 12. Na tych poziomach organizm nie jest już w stanie rozwinąć wysokiej gorączki (gorączka, jeśli się rozwinie, będzie tylko łagodna) ze względu na pogłębioną patologię [81]. W przypadku zakażenia wysoce zjadliwymi patogenami może rozwinąć się bardzo wysoka gorączka, która w takim przypadku okaże się śmiertelna dla pacjenta, ponieważ układ odpornościowy jest już zbyt słaby, aby wspierać organizm [82–84]. Zjawisko to obserwuje się w zakażeniach szpitalnych i we wszystkich przypadkach przewlekłych, które znajdują się w fazie terminalnej; pacjenci nagle dostają wysokiej gorączki, która kończy ich życie. Śmiertelność z powodu tych „końcowych” gorączek jest bardzo wysoka [85]. Nawet jeśli pacjent nie umrze, co może się zdarzyć, jeśli leki zdołają uratować mu życie, nadal pozostaną w stanie demencji lub całkowitego wyczerpania.

Różnicę we wzorcu gorączki podczas poważnych infekcji i ich wynik opisali Bhavani i inni, wskazując, że rzeczywiście istnieje różnica w sposobie generowania obrony przeciwgorączkowej na różnych poziomach [86]. W tym kontekście można wnioskować, że ustanie zdolności do generowania wysokiej gorączki w obecności czynnika zakaźnego, co było możliwe w przeszłości, wskazuje, że układ odpornościowy jest już do pewnego stopnia osłabiony i że aktywny jest przewlekły proces podzapalny [1].

To, co obserwujemy na tych poziomach, na przykład w RZS, łuszczycy zwykłej lub łuszczycowym zapaleniu stawów w początkowych stadiach takiej przewlekłej choroby, to, że organizmy nadal zachowują zdolność do rozwijania wysokiej gorączki podczas stanu zakaźnego, takiego jak np. wirusowe lub bakteryjne zapalenie płuc. Może się to zdarzać tak długo, jak długo obecne są obwodowe objawy zapalenia stawów lub skóry, ale gdy tylko objawy te ustąpią w wyniku stłumienia spowodowanego ekspozycją na kortyzon, metotreksat lub inne czynniki biologiczne, cały wpływ choroby przenosi się na inny obszar. Ta faza, w której stan zapalny w stawach zanika w dużym stopniu, jest znacznie głębsza, ale wtedy centralny układ nerwowy zostaje dotknięty silnym lękiem, atakami paniki, depresją i brakiem energii, wraz z możliwym zaangażowaniem głębokich procesów organicznych dysfunkcji narządów, takich jak serce, wątroba lub nerki. Potwierdzają to również zjawiska zachodzące po

zaprzestaniu leczenia farmakologicznego u pacjentów z RZS, którzy otrzymują regularną terapię lekami przeciwzapalnymi i ustępują wszystkie objawy. Jeśli stan zapalny w stawach powróci do pełnego nasilenia, organizm jest w stanie ponownie wywołać gorączkę w odpowiedzi na ostrą chorobę zakaźną, a jednocześnie wszystkie głębsze objawy, które istniały w okresie tłumienia, takie jak spadek energia, depresja, ataki paniki i zajęcie serca znikają. Proces ten był historycznie nazywany „zmianą syndromu” [87, 88], ale w rzeczywistości nie jest to zmiana na tym samym poziomie, ale raczej na głębszy.

Wniosek z tych doświadczeń klinicznych jest taki, że, choć trzeba przyznać dość osobliwy, gdy organizm wszedł w ten głębszy przewlekły stan zapalny, wydaje się, że zaprzestaje on być dotknięty ostrymi chorobami zakaźnymi, chyba że zostanie zakażony bardzo zjadliwym patogenem (np. zakażenie szpitalne) w takim przypadku infekcja może doprowadzić do zgonu pacjenta.

Jeśli pacjent regularnie nabywa coroczną infekcję pewnego rodzaju, taką jak grypa, zapalenie oskrzeli, zapalenie ucha lub zapalenie pęcherza moczowego i nagle przestaje je nabywać na kilka lat, istnieje możliwość, że rozpoczął się stan przewlekły. Musimy zbadać, co się stało u tego pacjenta, który przestał zapadać na infekcje z wysoką gorączką. Może to wskazywać na początek stanu lękowego, depresji, złośliwego nadciśnienia, początku choroby autoimmunologicznej lub jakiegokolwiek innej poważnej choroby przewlekłej. Takie chore osoby pozostaną nienaruszone przez wirusa, który zainfekował resztę rodziny [89]. Fałszywie wydaje się, że taka osoba jest „chroniona” przed zarażeniem. Natomiast taka „cisza immunologiczna” wskazuje, że dana osoba weszła w stan z poważnie upośledzonym układem odpornościowym. Organizm jest zajęty radzeniem sobie z przewlekłym stanem podzapalnym, ignorując czynnik zakaźny w środowisku. Zaobserwowano, że jeśli dziecko ma nawracające gronkowcowe zapalenie migdałków, a antybiotyki są przepisywane z powodzeniem za każdym razem, infekcja powraca, aż ostatecznie objawia się w oskrzelach lub płucach, a posiew pokaże teraz bakterie *Proteus*, *Klebsiella* lub, co gorsza, *Pseudomonas aeruginosa*, które są głębszymi, silniejszymi infekcjami opornymi na antybiotyki, o których wiadomo, że powodują bardzo poważne infekcje [90]. Dzieje się tak, gdy liczba kolonii patogenów przekracza próg [10]. Co ciekawe, patogenne wirusy lub bakterie zaczynają się rozmnażać w jelitach, a nowe infekcje są poważne i trudne do wyleczenia [91]. Jednak wtedy następuje transmutacja i zaczyna się objawiać przewlekła choroba zapalna [92]. Jest to czas, w którym organizm przechodzi z poziomu 6 do poziomu 7 lub niższego, w którym ustala się stan przewlekły. Postęp ten pokazuje, że wcześniej przepisane antybiotyki zmusiły układ odpornościowy do zmiany terenu flory jelitowej i uczyniły organizm żyznym gruntem dla np. niekontrolowanego rozwoju pałeczek *Proteus*. Sytuacja ta jest obecnie znacznie trudniejsza do stłumienia, nawet przy użyciu nowej generacji leczenia przeciwdrobnoustrojowego.

Należy jednak zauważyć, że pogorszenie stanu zdrowia następuje nie tylko po nadużywaniu antybiotyków czy leków, ale także po ekspozycji na jakąkolwiek substancję toksyczną lub silny stres psychiczny, który może zmienić mikrobiotę [12].

Teren

O ile proces mutacji lub transformacji komensalnych wirusów i bakterii w czynniki zakaźne jest dobrze znany każdemu lekarzowi, o tyle mniej znany jest fakt, że w większości przypadków

infekcji główną rolę odgrywa teren, tworzący predyspozycje i sprzyjające środowisko dla rozwoju zakaźnego „wyzwalacza”, który aktywuje uśpione chorobotwórcze wirusy lub drobnoustroje w jelicie [15, 35, 68, 80]. Dokładny mechanizm manifestacji choroby przewlekłej nie jest znany, ale wydaje się, że rola składu mikroorganizmów jest pierwszorzędna [9, 15, 20, 27].

Poziom elektromagnetyczny

Wiadomo, że podstawowym budulcem człowieka są pola siłowe, które stanowią podstawowy poziom naszej egzystencji [93, 94]. Kolejnym poziomem podstawowych elementów budulcowych człowieka jest mikrobiom, składający się z bilionów mikroorganizmów, które dla obopólnej korzyści wyewoluowały i żyją jako komensale w ludzkim ciele [4, 95]. Podkreśla to potencjalne uszkodzenia tego poziomu organizmu, które mogą być spowodowane przez substancje toksyczne.

Jeśli weźmiemy pod uwagę, że istnieje nieustanny wysiłek, aby wszystkie rodzaje mikroorganizmów utrzymać w stanie pokojowej koegzystencji (w symbiozie), to widzimy, że istnieje ciągła walka między siłami życia a siłami zniszczenia i śmierci. Nigdzie ta walka nie jest bardziej oczywista niż we florze jelitowej. W przypadku zmiany środowiska immunologicznego grunt i teren stają się sprzyjające dla niektórych chorobotwórczych wirusów, bakterii czy grzybów do namnażania się i przytłoczenia organizmu, przygotowując warunki do śmierci żywiciela [20, 27].

Podsumowując, ponieważ nie znamy jeszcze dokładnej roli każdego wirusa lub bakterii, powinniśmy jedynie bardzo ostrożnie ingerować we florę jelitową. Dlatego idealnym sposobem na zneutralizowanie patogenu podczas ostrej infekcji lub stresu nie są leki, które zabijają patogeny bezpośrednio, ale zmiana środowiska, w którym się rozwijają. Taka zmiana może przejawiać się tylko w metodach terapeutycznych wykorzystujących subtelne remedia energetyczne, które bezpośrednio wpływają na pola sił organizmu, takich jak homeopatia. Homeopatia utrzymuje, że pożyteczna informacja jest przekazywana choremu organizmowi, prawdopodobnie na poziomie elektromagnetycznym [96], poprzez potencjonowany środek homeopatyczny, który przenosi informacje potrzebne organizmowi do wyzdrowienia. Oczywiście ta terapia wymaga wysoce wyszkolonego praktyka.

Ogólna inteligencja organizmu, stanowiąca określone pola sił, rządzi funkcjonowaniem organizmu. Aspekt ten jest określany w homeopatii ogólną nazwą siły życiowej [97]. Te pola sił w organizmie przechowują wszystkie niezbędne informacje i kierują optymalnym funkcjonowaniem organizmu człowieka.

To zrozumienie zademonstruje przydatność homeopatii dla zawodu medycznego, który zajmuje się chorobą na najbardziej podstawowym poziomie jej istnienia – siły witalnej organizmu. Homeopatia zajmuje się namacalnymi i powtarzalnymi efektami klinicznymi [98-107]. Prawdą jest, że obiekcje wobec jej stosowania, wynikają z brak dającego się wykazać materiału w remediach, co wymaga dalszych odpowiedzi [108]. Jednak istnieje wystarczająco dużo dowodów, aby pobudzić badania, które pomogą wyjaśnić naukę. Należy pamiętać, że Max Planck wyjaśnił kwantową naturę światła, chociaż wstrząsnęło to jego klasycznym

poczuciem fizyki. Teoria nadała sens praktyczny, chociaż w tamtym czasie nie miała podstaw teoretycznych. Fakty zostały wyjaśnione przez zmianę paradygmatu, która nastąpiła znacznie później wraz z pojawieniem się fizyki kwantowej [109]. Podobnie jest w homeopatii, obserwujemy gromadzenie wielu dowodów na jej skuteczność, ale jest ona celem ataków ze względu na brak wyjaśnienia mechanizmów działania w realiach materialnej nauki [108]. Jednak w astrofizyce uznano, że budulcem życia są pola sił, które tworzą złożone pole elektromagnetyczne, od którego zależy dopływ energii do każdej żywej istoty [93, 110, 111]. Dlatego homeopatia jest tak skuteczna, ponieważ sięga głębiej i poza mikrobiotę i wpływa na pola siłowe organizmu, które są podstawowym budulcem życia [112-116]. Jeśli informacja zawarta w potencjonowanym remedium homeopatycznym pozytywnie wpłynie na to elektromagnetyczne środowisko organizmu, pole elektromagnetyczne mikrobiomu zostanie ponownie zrównoważone [96]. To zrównoważone środowisko staje się nieodpowiednie dla patogenów do przetrwania i przywracane są zdrowe warunki. Proponuję, aby eksperymenty na tych liniach myślowych miały na celu próbę wyjaśnienia poważnych dowodów klinicznych na działanie homeopatii. Zrównoważone środowisko staje się nieodpowiednie dla patogenów do przetrwania i przywracane są zdrowe warunki. Proponuję, aby eksperymenty na tym toku rozumowania miały na celu próbę wyjaśnienia znacznych dowodów klinicznych na wpływ homeopatii [117-120].

W ostatnich latach obserwuje się ogromny wzrost zachorowań na przewlekłe choroby degeneracyjne. Według Zhongming i in., [121], przyczyna tego wzrostu nie została jak dotąd odpowiednio zbadana. W niniejszej pracy podjęto próbę wyjaśnienia tego problemu. Istnieją mocne dowody na to, że istnieje korelacja między funkcjonowaniem zdrowego układu odpornościowego a stanem mikroflory jelitowej [122, 123]. Typowym przykładem jest obecność licznych kolonii bakteryjnych w przewodzie pokarmowym człowieka. Wydają się być w delikatnej równowadze, o ile organizm jako całość jest w najwyższym stanie zdrowia.

WNIOSEK

W niniejszej pracy wykazaliśmy, że istnieją dowody na to, że leczenie antybiotykami i kortykosteroidami ma w niektórych przypadkach negatywny wpływ na mikrobiom, stan taki może trwać i przyczyniać się do powstania przewlekłej choroby degeneracyjnej. W rezultacie anomalie na tym poziomie wydają się określać stopień zaawansowania choroby przewlekłej w jej wielorakich przewlekłych manifestacjach, co w dużym stopniu odpowiada za stan zdrowia i choroby. Każda anomalia wpływa na inną, a czynniki, które wpływają na jedną, powodują zmiany w kolejnej. Na tym tle wydaje się prawdopodobne, że skuteczność, z jaką układ odpornościowy rozwija efektywną odpowiedź zapalną na patogeny i utrzymuje zdrowie, zależy w dużym stopniu od stanu mikrobiomu. Jeśli chemikalia uszkodzą tę pierwszą linię obrony, inne czynniki stresogenne, które wpływają na mikroflorę, mogą prowadzić do przewlekłego stanu zapalnego o niskiego stopnia, wywołującego przewlekłą chorobę degeneracyjną, do której dana osoba ma predyspozycje.

Zdrowy organizm jest w stanie podnieść gorączkę i zapoczątkować proces zapalny, gdy tylko dostanie się do niego zjadliwy patogen. Takie zapalenie należy leczyć z dużą ostrożnością i wyczuciem, aby nie zniszczyć istniejących w mikrobiocie mechanizmów, które pozwalają organizmowi skutecznie zwalczać ostre choroby zakaźne.

Alternatywne sposoby leczenia ostrych stanów zapalnych, zwłaszcza homeopatia, mogłyby zostać zbadane i wypróbowane jako pierwsza linia obrony w leczeniu takich ostrych chorób jeszcze przed zastosowaniem antybiotyków lub kortykosteroidów. Remedia homeopatyczne działające na pole energetyczne człowieka doprowadzają do przywrócenia równowagi, prowadzącej z kolei do przywrócenia zdrowej mikrobioty, a tym samym przywrócenia organizmu do stanu efektywnej obrony. Takie dowody dostępne dzisiaj w literaturze medycznej łączą się z teorią poziomów zdrowia i teorią kontinuum. Mamy nadzieję, że ten niewielki wkład stanie się bodźcem do badań nad tą kwestią w medycznych ośrodkach badawczych. Jest oczywiste i zrozumiałe, że taka awangardowa teoria wymaga dalszego potwierdzenia eksperymentalnego i podstawowych badań w celu ustalenia parametrów – np. poprzez profilowanie immunologiczne przed i po ostrej infekcji, które mogłoby przewidzieć, kto jest wrażliwy i zagrożony rozwojem choroby przewlekłej, jeśli ich ostry proces zapalny jest zakłócany lub tłumiony przez leki chemiczne, sterydy czy antybiotyki. Artykuł ten ma również na celu pokazanie, że wczesne tłumienie gorączki nie zawsze jest rozsądną praktyką, zwłaszcza u dzieci, co jest dobrze znane i praktykowane przez większość pediatrów. Głównym ograniczeniem wspomnianej powyżej teorii są niewystarczająco solidne badania, potwierdzone przez randomizowane, kontrolowane, podwójnie ślepe próby, które dodatkowo wspierają tę hipotezę – zdecydowanie także ograniczenia statystyczne (dane). Przewyciężenie tych ograniczeń musi stać się priorytetem dla tej dziedziny badań. Oczywiście w tej dziedzinie naukowej nie ma tak wielu badań. Uważam, że skoro pewne wstępne dane już istnieją, odpowiednio zaprojektowane badania kliniczne w niedalekiej przyszłości będą w stanie potwierdzić poprawność wszystkiego powyżej.

PODZIĘKOWANIA

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Osobiste podziękowania

Jestem wdzięczny dr Seemie Mahesh i dr Dionysiosowi Tsintzasowi za ich wkład w ten artykuł.

Autorstwo

GV wpadł na pomysł, napisał manuskrypt i uzyskał odpowiednie referencje i jest jedynym gwarantem tej pracy.

BIBLIOGRAFIA

1. Vithoulkas G, Carlino S. The “continuum” of a unified theory of diseases. *Med Sci Monit.* 2010;16(2):15.
2. Vithoulkas G. Levels of health. 3rd revised edition. Alonissos, Greece: International Academy of Classical Homeopathy; 2019.
3. 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..
4. 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.
5. 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.
6. 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
7. 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.
8. 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
9. 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.
10. Luo A, Leach ST, Barres R, Hesson LB, Grimm MC, Simar D. The Microbiota and Epigenetic Regulation of T 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. Kozyrskij 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, Molyneux 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. Vithoulkas G, Myasthenia gravis therapy with individualized homeopathy: A case report. *Clinical Case Reports.* 2020;m(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, Pirzadeh 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 iPS. 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. Dłbrowska 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. Swiergiel AH, Smagin GN, Johnson IJ, 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
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 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. Wolfram 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, Domicola 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
65. Clavenna A, Bonati M. Differences in antibiotic prescribing in paediatric outpatients. *Archives of disease in childhood*. 2011;96(6):590-5.
66. 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.
67. 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.
68. 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
69. 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
70. 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
71. Jensen A, Fagø-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.
72. Livanos AE, Greiner TU, Vangay P, Pathmasiri W, *et al*. Antibiotic-mediated gut microbiome perturbation 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, Settlage 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.hrtng.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 Respir Crit Care Med*. 2019;200(3):327-35. doi: 10.1164/rccm.201806-1197OC.
87. Kissen DM. The significance of syndrome shift and late syndrome association in psychosomatic medicine. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 1963;136(1).
88. GROEN JJ. Syndrome Shift. *Archives of Internal Medicine*. 1964;114(1):113-7. doi: 10.1001/archinte.1964.03860070159021.
89. Sibley W, Bamford C, Clark K. Clinical viral infections and multiple sclerosis. *The Lancet*. 1985;325(8441):1313-5.
90. Zaoutis TE, Goyal M, Chu JH, Coffin SE, *et al*. Risk Factors for and Outcomes of Bloodstream Infection Caused by Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* Species in Children. *Pediatrics*. 2005;115(4):942-9. doi: 10.1542/peds.2004-1289.
91. 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.
92. 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 Rep. Neurosci*. 2019;7(8):1499-507. doi: 10.1002/ccr3.2197.
93. Ravitz IJ. 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.
94. Levin M. Bioelectromagnetics in morphogenesis. *Bioelectromagnetics*. 2003;24(5):295-315. doi: 10.1002/bem.10104.
95. McFall-Ngai M. Care for the community. *Nature*. 2007;445(7124):153-. doi: 10.1038/445153a.
96. Manzalini A, Galeazzi B. Explaining homeopathy with quantum electrodynamics. *Homeopathy*. 2019;32(03):169-76.
97. Hahnemann S. *Organon of medicine*: B. Jain publishers; 2002.
98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. 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.
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 J 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. Vlăcărăș V, Nistor C, Rahovan I, Vlăcărăș 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 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, Mallappa M, Vithoulkas G. Chronic disease development increases with suppression of acute infection diseases in a population - a case controlled pilot study of 166 cases. *ECI - The 5th European Congress Of Immunology, Amsterdam, 2018. International Academy of Classical Homeopathy | Official website*. 2020 [cited 2021 Sep 12]. Available from: <https://www.vithoulkas.com/>

research/congresses/eci-5th-european-congress-immunology-amsterdam-2018.

119. Mahesh S., Mallapa, M., Vithoulkas 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.vithoulkas.com/research/congresses/immunometabolism-metaflammation-and-metabolic-disorders-d6-april-2019-vancouver>.

120. Mahesh S., Vacaras, V., Vithoulkas 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.vithoulkas.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. 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.