

Role střevního mikrobiomu v anestezii a ve vnímání bolesti

Klára Nekvindová

Tomáš Gabrhelík

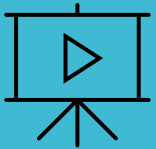
ARIM KNTB

STŘET ZÁJMŮ

žádný



OBSAH PREZENTACE



- **MIKROBIOM X MIKROBIOTA**
- **MIKROBIOM**
- **STŘEVNÍ MIKROBIOM**
- **MIKROBIOM A POOPERAČNÍ BOLEST**
- **MIKROBIOM A CHRONICKÁ BOLEST**
- **MIKROBIOM A PERIOPERAČNÍ NEUROKOGNITIVNÍ PORUCHA**
- **GUT-BRAIN-AXIS**
- **JAK OVLIVNIT MIKROBIOM?**
- **ANIMÁLNÍ MODELY – HLODAVCI**
- **ZÁVĚR**
- **TAKE HOME MESSAGE**

MIKROBIOTA X MIKROBIOM

MIKROBIOTA

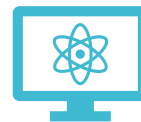
- komunita všech mikroorganismů přítomných v hostitelském mnohobuněčném organismu
- tělo: 10 % lidské a 90 % jiné buňky

MIKROBIOM

- zahrnuje problematiku mikroorganismů komplexně, jejich genovou strukturu, složení polysacharidů a lipoproteinů, aktivitu i jejich metabolity

MIKROBIOM

- kontroverzní téma?
- výzkum v počátcích
- studie zejména na animálních modelech



STŘEVNÍ MIKROBIOM



ASOCIACE S
ROZVOJEM
POOPERAČNÍ
BOLESTI,
OVLIVŇUJE REAKCI
NA ANESTETIKA A
ANALGETIKA



MOŽNÁ ASOCIACE
S ROZVOJEM
CHRONICKÉ
BOLESTI



OVLIVŇUJE VNÍMÁNÍ
VISCERÁLNÍ A
NEUROPATICKÉ
BOLESTI (*IMUNO
MODULAČNÍ MECHANISMY*)

MIKROBIOM

- složitý ekosystém, cca 1,5 kg
- 500 druhů bakterií, tisíce virů, hub, fágů
- *Bacteroides*, *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Eubacterium*, *Streptococcus*, *Ruminococcus*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* a *Bifidobacterium*, *Sacharomyces*, *Candida spp.*
- neustále ovlivňován a ovlivňuje hostitele
- ovlivňuje stav imunity (nos, ústa, GIT)
- ovlivňuje funkci GIT
- „vyrábí“ vitamíny B a K
- produkuje neurotransmitery (serotonin)
- variabilní, dynamický systém



MIKROBIOM

Asociace mezi stavem mikrobiomu a chorobami:

- GIT
- dermatologické, revmatologické
- respirační, kardiovaskulární
- metabolické
- onkologické
- neurologické -
parkinsonismus, neurodegenerace
- psychické - anxieta, deprese
- **VARIBABILNÍ INTERAKCE MIKROBIOM VS.
HOSTITEL**



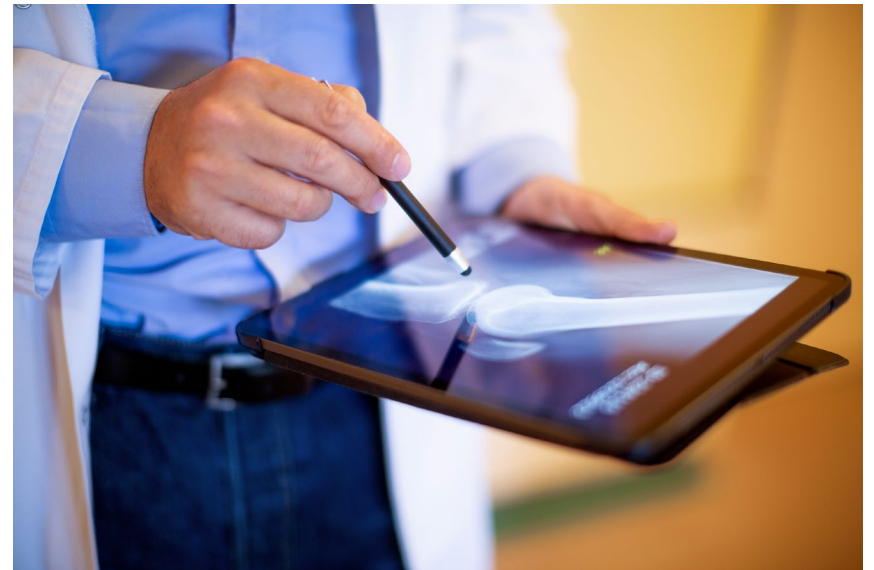
MIKROBIOM a ANESTEZIE

Mikrobiom je ovlivňován:

- isofluranem, sevofluranem
- propofolem
- barbituráty a diazepiny
- morfinem, naltrexonem, oxykodonem

Naopak mikrobiom ovlivňuje:

- senzitivitu na anestetika
- post-anesthetic recovery
- rozvoj tolerance na opioidy
- metabolizuje glucuronidy (M-3-G)



MIKROBIOM A POOPERAČNÍ BOLEST

- celosvětově přes 300 milionů operací za rok
- 51-71 % pacientů má střední až silnou bolest po výkonu
- u 20-56 % se objeví chronická pooperační bolest (Persistent Post-Surgical Pain - PPSP)
- střevní mikrobiom ovlivňuje zánětlivou složku a neuropatickou bolest
- jeho metabolity mohou regulovat periferní a centrální senzitivaci
- produkce serotoninu, GABA a dalších ovlivňuje CNS
- stres má vztah k pooperační bolesti a změně ve střevním mikrobiomu
- determinanty bolesti: druh operace, věk, pohlaví, a v menší míře i genetika, psychosociální faktory a farmakologická anamnéza [3,4]



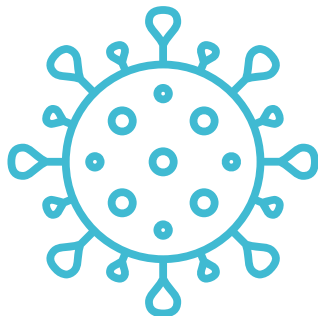
MIKROBIOM A POOPERAČNÍ BOLEST

- mikrobiom je důležitý zdroj ovlivňující vyvrání imunitního systému a zachování vhodné imunitní odpovědi
- vzhledem k **zánětlivých procesům dávaných do souvislosti s pooperační bolestí**, aberantní profil mikrobiomu může hrát roli v rozvoji pooperační bolesti
- mediátory mikrobiot mohou regulovat neuroinflamaci



MIKROBIOM A POOPERAČNÍ BOLEST

- animální i lidské studie poukazují na vztah střevního mikrobiomu a - asociace s výskytem bolesti (snížené hladiny kmenů *Lactobacillus*, *Ruminiclostridium*, *Desulfovibrio*)
- nový pohled na vznik pooperační bolesti
- manipulace mikrobiomu pomocí ATB, prebiotik, probiotik, fekální transplantace



> [Anesth Analg](#). 2022 Apr 1;134(4):699-709. doi: 10.1213/ANE.0000000000005713.

Predictive and Preventive Potential of Preoperative Gut Microbiota in Chronic Postoperative Pain in Breast Cancer Survivors

Zhi-Wen Yao ¹, Xiao Yang, Bing-Cheng Zhao, Fan Deng, Yu-Mei Jiang, Wan-Ying Pan, Xiao-Dong Chen, Bo-Wei Zhou, Wen-Juan Zhang, Jing-Juan Hu, Lin Zhu, Ke-Xuan Liu

Affiliations + expand

PMID: 34403381 DOI: 10.1213/ANE.0000000000005713

> [Neurobiol Pain](#). 2021 Aug 18;10:100072. doi: 10.1016/j.ynpai.2021.100072.
eCollection 2021 Aug-Dec.

Pain after upper limb surgery under peripheral nerve block is associated with gut microbiome composition and diversity

David Brenner ¹, Paul Cherry ^{2 3}, Tim Switzer ¹, Ihsan Butt ¹, Catherine Stanton ^{2 3}, Kiera Murphy ², Brian McNamara ⁴, Gabriella Iohom ¹, Siobhain M O'Mahony ^{3 5}, George Shorten ¹

Affiliations + expand

PMID: 34485761 PMCID: [PMC8404729](#) DOI: 10.1016/j.ynpai.2021.100072

[Free PMC article](#)

CHRONICKÁ POOPERAČNÍ BOLEST

› Anesth Analg. 2022 Apr 1;134(4):699-709. doi: 10.1213/ANE.0000000000005713.

Predictive and Preventive Potential of Preoperative Gut Microbiota in Chronic Postoperative Pain in Breast Cancer Survivors

Zhi-Wen Yao ¹, Xiao Yang, Bing-Cheng Zhao, Fan Deng, Yu-Mei Jiang, Wan-Ying Pan, Xiao-Dong Chen, Bo-Wei Zhou, Wen-Juan Zhang, Jing-Juan Hu, Lin Zhu, Ke-Xuan Liu

Results: Sixty-six CPP patients and 66 matched controls were analyzed. Preoperative gut microbiota composition was significantly different in the 2 groups at phylus, family, and genera levels. The discrimination of the clinical prediction model (determined by area under the receiver operating characteristic curve) improved by 0.039 and 0.099 after the involvement of differential gut microbiota at the family and genus levels, respectively. After fecal microbiota transplantation (FMT), "CPP microbiota" recipient mice exhibited significantly increased mechanical hyperalgesia and decreased expression of Ppar- γ and arginase-1 (Arg-1) in the spinal cord.

Conclusions: Preoperative gut microbiota has the potential to predict and prevent the development of CPP and plays a causal role in its development via the PPAR- γ -microglia pathway in the spinal cord. Thus, it could be targeted to develop a prevention strategy for CPP in breast cancer survivors.

- rozdílné složení střevní mikrobioty u pacientek ve vztahu k rozvoji chronické pooperační bolesti za 3 měsíce po operaci nádoru prsu

POOPERAČNÍ BOLEST

> [Neurobiol Pain](#). 2021 Aug 18;10:100072. doi: 10.1016/j.ynpai.2021.100072.
eCollection 2021 Aug-Dec.

Pain after upper limb surgery under peripheral nerve block is associated with gut microbiome composition and diversity

David Brenner¹, Paul Cherry^{2 3}, Tim Switzer¹, Ihsan Butt¹, Catherine Stanton^{2 3},
Kiera Murphy², Brian McNamara⁴, Gabriella Iohom¹, Siobhain M O'Mahony^{3 5},
George Shorten¹

Affiliations + expand

PMID: 34485761 PMCID: [PMC8404729](#) DOI: [10.1016/j.ynpai.2021.100072](#)

[Free PMC article](#)

- složení střevního mikrobiomu a jeho diverzita jsou asociovány s **intenzitou pooperační pooperační bolesti** u pacientů

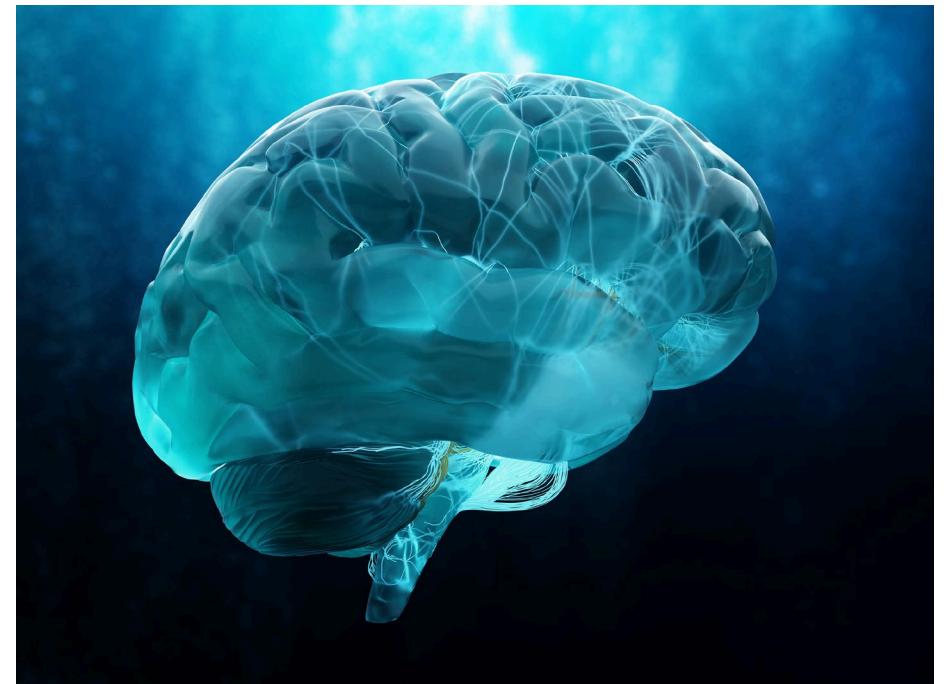
MIKROBIOM A CHRONICKÁ BOLEST

- složení střevního mikrobiomu je dáváno do souvislosti s chronickými stavy jako: **viscerální bolest, nociplastická bolest, migrény, neuropatická bolest**
- kauzální vztah?
- mikrobiom lze ovlivnit 3. faktorem (dieta, genetika, fyzická aktivita)



MIKROBIOM A PERIOPERAČNÍ NEUROKOGNITIVNÍ PORUCHA

- možný souvislost s rozvojem PND
- „gut-brain-axis“
- změna složení mikrobiomu:
 - lačnění
 - ATB profylaxe (cefazolin)
 - hypotermie
 - anestezie, chirurgický zákrok



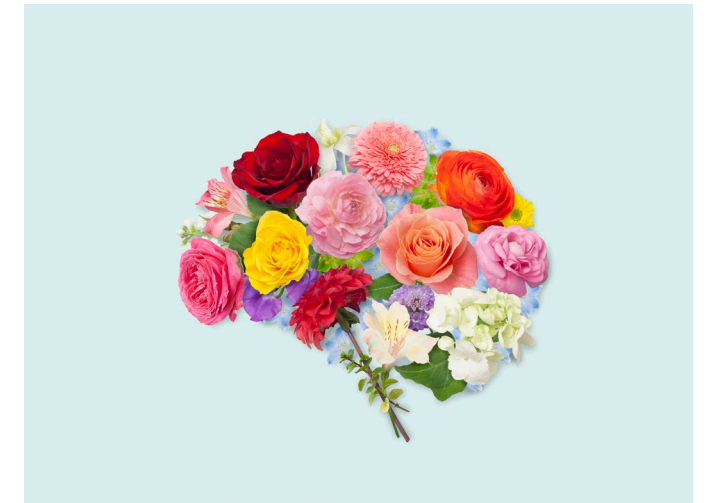
MIKROBIOM A PERIOPERAČNÍ NEUROKOGNITIVNÍ PORUCHA

- ATB profylaxe :
 - (neuroinflamace, vyšší hladina kortikosteroidů v séru), efekt?
- hypotermie:
 - (anestezie, teplota operačního sálu) – může přispívat ke změně mikrobiomu
- chirurgický zákrok:
 - může vést k dysbióze



MIKROBIOM A PERIOPERAČNÍ NEUROKOGNITIVNÍ PORUCHA

- **dysbióza může** potenciálně zvyšovat riziko vzniku PND
 - porucha střevní bariéry a bariéry krev-mozek -> spustí v mozku neuroinflamaci a oxidativní stres -> alterace kognitivních funkcí?
- **starší pacienti:** predispozice ke vzniku PND, menší diverzita mikrobiomu, nižší hladina krátkých MK
- málo dat ze studií, zejména animální modely



JAK OVLIVNIT MIKROBIOM?

Probiotika

živé organismy osídlující
střevní flóru (např. vyžrálý sýr)

Prebiotika

nestravitelné oligosacharidy,
stimulující růst/aktivitu
určitých bakterií (např. banán)

Symbiotika

kombinace prebiotik a
probiotik, synergický účinek

proti-zánětlivé potraviny?

koření?



ANIMÁLNÍ MODELY -HLODAVCI

- **opioidy** – střevní mikrobiom může ovlivnit odpověď na léky proti bolesti, vztahy mezi opioidy, jejich receptory a mikrobiom dvousměrný
 - opioidy modulují kompozici mikroobionu [8]
 - administrace morfinu - změna mikrobiomu už za 1 den, závislost na dávkovacím schématu [1]



ZÁVĚR

- studie demonstrují, že změny v **alteraci mikrobimu korelují u lidí s chronickou bolestí a některými pooperačními následky**
- manipulace mikrobiomu pomocí ATB, prebiotik, probiotik, fekální transplantace by mohly snížit incidenci výskytu pooperačního deliria a bolesti
- výzkum je v začátcích, důkazy o korelaci, některé o kauzalitě



TAKE-HOME MESSAGE

- narůstá počet důkazů o interakci mikrobiomu s centrálním a periferním nervovým systémem - potenciál pro budoucí výzkum týkající se AIM a algeziologie
- **mikrobiom** podléhá **neustálým změnám**
- možný vliv na zánětlivou složku bolesti, perioperační neurokognitivní poruchu



Děkuji za
pozornost

klara.nekvindova@bnzlin.cz



ZDROJE

1. Amir Minerbi, Shiqian Shen; Gut Microbiome in Anesthesiology and Pain Medicine. *Anesthesiology* 2022; 137:93–108 doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000004204>
2. David Brenner, George D. Shorten, Siobhain M. O'Mahony, Postoperative pain and the gut microbiome, *Neurobiology of Pain*, Volume 10, 2021, 100070,ISSN 2452-073X, <https://doi.org/10.1016/j.ynpai.2021.100070>.
3. Tito, R.Y., Cypers, H., Joossens, M., Varkas, G., Van Praet, L., Glorius, E., Van den Bosch, F., De Vos, M., Raes, J., Elewaut, D., 2017. Brief Report: Dialister as a Microbial Marker of Disease Activity in Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* Hoboken NJ 69, 114–121. <https://doi.org/10.1002/art.39802>
4. Patterson E., Wall R., Lisai S., Ross R.P., Dinan T.G., Cryan J.F., Fitzgerald G.F., Banni S., Quigley E.M., Shanahan F., Stanton C. Bifidobacterium breve with α -linolenic acid alters the composition, distribution and transcription factor activity associated with metabolism and absorption of fat. *Sci. Rep.* 2017;7:43300. doi: 10.1038/srep43300.
5. Fleishman Clare, Gut Microbiota & Perioperative Neurocognitive Disorders. 2022, online. Dostupné z: <https://internationalprobiotics.org/gut-microbiota-perioperative-neurocognitive-disorders/>
6. Dahshan D, Gallagher N, Workman A, Perdue J, Aikens J, Schmicker T, Shuler FD. Targeting the Gut Microbiome for Inflammation and Pain Management in Orthopedic Conditions. *Orthopedics.* 2022 Sep-Oct;45(5):e226-e234. doi: 10.3928/01477447-20220608-07. Epub 2022 Jun 13. PMID: 35700403.
7. Wang F, Meng J, Zhang L, Johnson T, Chen C, Roy S: Morphine induces changes in the gut microbiome
8. Valentina Caputi, Thomaz F.S. Bastiaanssen, Veronica Peterson, Jahangir Sajjad, Luuk P. Simons, Amy Murphy, Catherine Stanton, Brian McNamara, George D. Shorten, John F. Cryan, Siobhain M. O'Mahony, Sex, pain, and the microbiome: The relationship between baseline gut microbiota composition, gender and somatic pain in healthy individuals, *Brain, Behavior, and Immunity*, Volume 104, 2022, Pages 191-204, ISSN 0889-1591, <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2022.06.002>.

