



# MIKROBIOM ...

**... jako mediátor mezi kritickým stavem  
a vývojem MODS**

R. Kula, KARIM FN & LF OU Ostrava

# Mikrobiom ...

... a jeho vztah ke zdraví a chorobě



# Mikrobiom ...

... a jeho vztah ke zdraví a chorobě

*Omnes morbi in ventrem incipiunt*  
(všechny nemoci začínají ve střevě)

doi:10.1093/brain/awy017

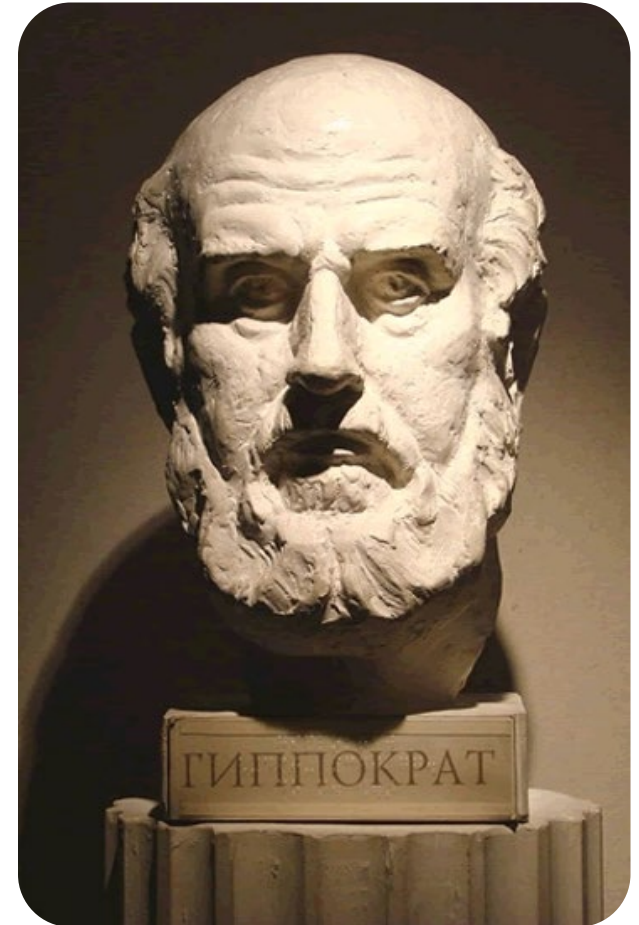
BRAIN 2018; 141: 1–5 | e20

**BRAIN**  
A JOURNAL OF NEUROLOGY

**EVOKED RESPONSE**

**‘All disease begins in the gut’: was Hippocrates right?**

*Brain*, **2018.**, 141: e20



# Mikrobiom ...



... a jeho vztah ke zdraví a chorobě

... **změny kompozice střevního mikrobiomu** byly nalezeny v rámci stanovení diagnózy u celé řady onemocnění:

- diabetes mellitus
- bronchiální asthma
- inflammatory bowel disease
- autismus
- Alzheimer's disease

# Mikrobiom ...

... a jeho vztah ke zdraví a chorobě

... **změny kompozice** byly nalezeny  
v rámci stanovení diagnózy u celé řady onemocnění:



**frontiers**

in Cellular and Infection Microbiology

Front Cell Infect Microbiol. 2019 May 8;9:148.

## **The Healthy Human Blood Microbiome: Fact or Fiction?**

*Diego J. Castillo<sup>1</sup>, Riaan F. Rifkin<sup>1,2</sup>, Don A. Cowan<sup>1</sup> and Marnie Potgieter<sup>1\*</sup>*

# Mikrobiom ... „*pod drobnohledem*“



# Mikrobiom ... „*pod drobnohledem*“



## Extreme Dysbiosis of the Microbiome in Critical Illness

Daniel McDonald,<sup>a</sup> Gail Ackermann,<sup>a</sup> Ludmila Khailova,<sup>b</sup> Christine Baird,<sup>b</sup>  
Daren Heyland,<sup>c</sup> Rosemary Kozar,<sup>d</sup> Margot Lemieux,<sup>c</sup> Karrie Derenski,<sup>e</sup> Judy King,<sup>f</sup>  
Christine Vis-Kampen,<sup>f</sup> Rob Knight,<sup>a</sup> Paul E. Wischmeyer<sup>b</sup>



mSphere. 2016;1(4):e00199-16.

# Mikrobiom ... „pod drobnohledem“



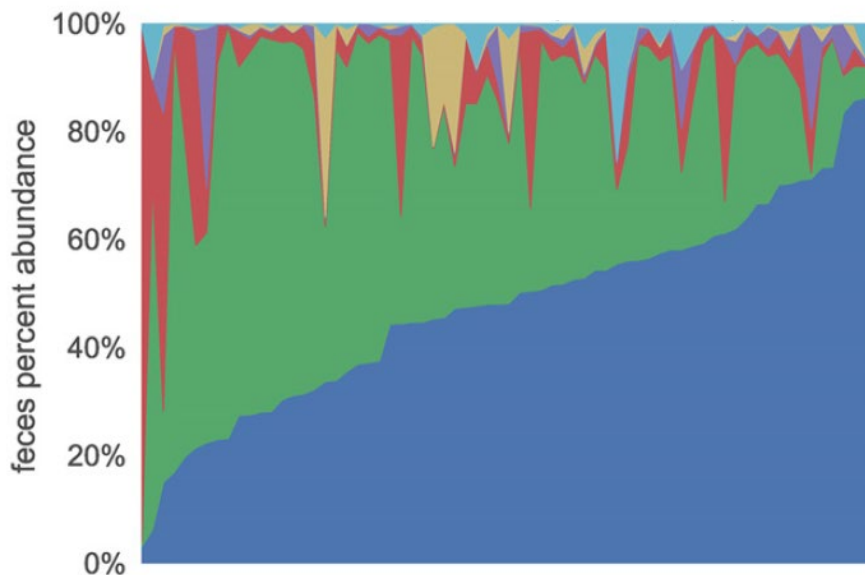
## Extreme Dysbiosis of the Microbiome in Critical Illness



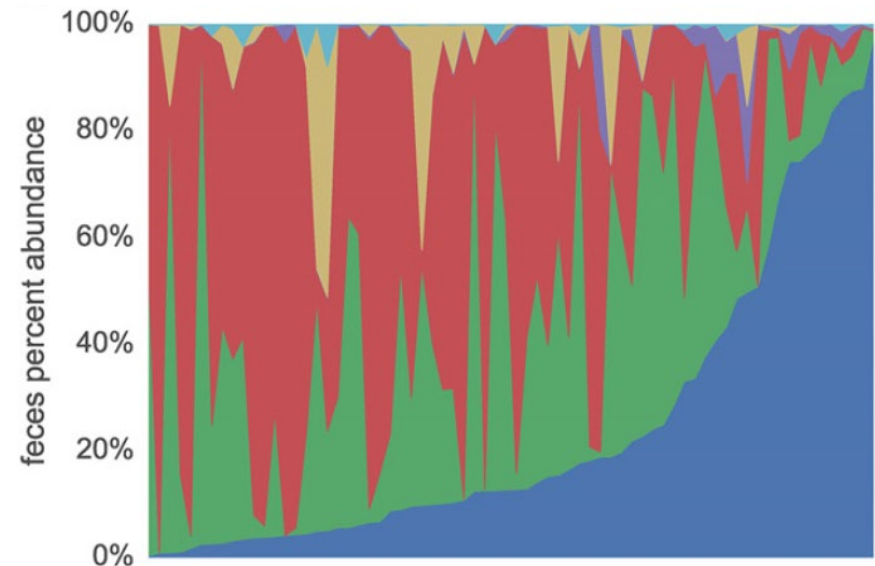
mSphere. 2016;1(4):e00199-16.

Daniel McDonald,<sup>a</sup> Gail Ackermann,<sup>a</sup> Ludmila Khailova,<sup>b</sup> Christine Baird,<sup>b</sup>  
Daren Heyland,<sup>c</sup> Rosemary Kozar,<sup>d</sup> Margot Lemieux,<sup>c</sup> Karrie Derenski,<sup>e</sup> Judy King,<sup>f</sup>  
Christine Vis-Kampen,<sup>f</sup> Rob Knight,<sup>a</sup> Paul E. Wischmeyer<sup>b</sup>

Zdraví jedinci



Pacienti na ICU





# Mikrobiom ... „*pod drobnohledem*“



## Extreme Dysbiosis of the Microbiome in Critical Illness

Daniel McDonald,<sup>a</sup> Gail Ackermann,<sup>a</sup> Ludmila Khailova,<sup>b</sup> Christine Baird,<sup>b</sup>  
Daren Heyland,<sup>c</sup> Rosemary Kozar,<sup>d</sup> Margot Lemieux,<sup>c</sup> Karrie Derenski,<sup>e</sup> Judy King,<sup>f</sup>  
Christine Vis-Kampen,<sup>f</sup> Rob Knight,<sup>a</sup> Paul E. Wischmeyer<sup>b</sup>

**“illness-promoting” dysbiosis**



mSphere. 2016;1(4):e00199-16.

# Mikrobiom ... „pod drobnohledem“



## Extreme Dysbiosis of the Microbiome in Critical Illness



mSphere. 2016;1(4):e00199-16.

Daniel McDonald,<sup>a</sup> Gail Ackermann,<sup>a</sup> Ludmila Khailova,<sup>b</sup> Christine Baird,<sup>b</sup>  
Daren Heyland,<sup>c</sup> Rosemary Kozar,<sup>d</sup> Margot Lemieux,<sup>c</sup> Karrie Derenski,<sup>e</sup> Judy King,<sup>f</sup>  
Christine Vis-Kampen,<sup>f</sup> Rob Knight,<sup>a</sup> Paul E. Wischmeyer<sup>b</sup>

Critical Care (2019) 23:195

RESEARCH

Open Access

## Dysbiosis of the intestinal microbiota in neurocritically ill patients and the risk for death



Ruoting Xu<sup>1†</sup>, Chuhong Tan<sup>1†</sup>, Jijia Zhu<sup>1†</sup>, Xiuli Zeng<sup>1</sup>, Xuxuan Gao<sup>1</sup>, Qiheng Wu<sup>1</sup>, Qiong Chen<sup>1</sup>, Huidi Wang<sup>1</sup>,  
Hongwei Zhou<sup>2</sup>, Yan He<sup>2\*</sup>, Suyue Pan<sup>1\*</sup> and Jia Yin<sup>1\*</sup>

... pacienti s dysbiosou mají **významné vyšší riziko úmrtí**

# Mikrobiom ... „pod drobnohledem“

A screenshot of the NIH National Library of Medicine PubMed.gov search interface. The top navigation bar is dark blue with the NIH logo and text: "National Library of Medicine National Center for Biotechnology Information". A "Log in" button is on the right. Below this is the PubMed.gov logo. A search bar contains the text "microbiome, critically ill patients" with a clear button (X) and a "Search" button. Below the search bar are links for "Advanced", "Create alert", and "Create RSS". A "User Guide" link is on the right side of the interface.

NIH National Library of Medicine  
National Center for Biotechnology Information

Log in

PubMed.gov

microbiome, critically ill patients

Search

Advanced Create alert Create RSS

User Guide

... počet publikací za poledních 15 let



# Průjem ze stresu ...

... od strachu jsem se téměř „po.ral“



# Průjem ze stresu ... ???



- **splanchnická hypoperfuze**
- **oblenění peristaltiky**



# Průjem ze stresu ... ???

... stres → **sympatikotonie**

- splachnická hypoperfuze
- oblenění peristaltiky

**MIKROBIOM**

*... nevěděl jsem si vysvětlit proč má pacient průjem*



# Chirurgický stres a mikrobiom ...

ANNALS OF SURGERY  
Vol. 232, No. 4, 480–489  
© 2000 Lippincott Williams & Wilkins, Inc.



## Gut-Derived Sepsis Occurs When the Right Pathogen With the Right Virulence Genes Meets the Right Host

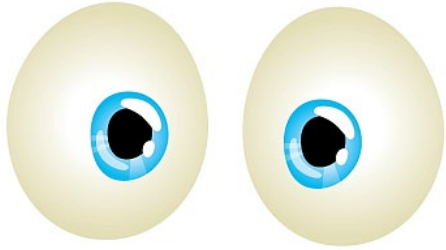
Evidence for In Vivo Virulence Expression in *Pseudomonas aeruginosa*

John Alverdy, MD,\* Christopher Holbrook, BS,\* Flavio Rocha, BS,\* Louis Seiden, PhD,‡ Richard Licheng Wu, MD, PhD,\* Mark Musch, PhD,† Eugene Chang, MD,† Dennis Ohman, PhD,§ and Sanj Suh, PhD§

# Chirurgický stres a mikrobiom ...

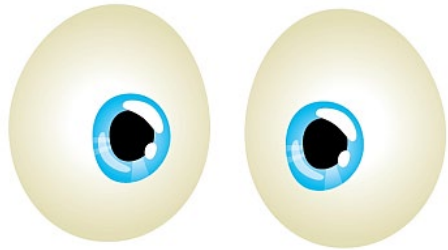


Alverdy J et al. *Ann Surg* 2000; 232:480–489

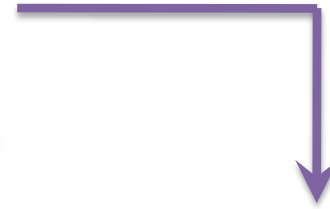




# Chirurgický stres a mikrobiom ...



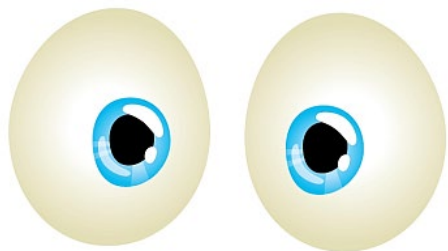
Alverdy J et al. *Ann Surg* 2000; 232:480–489



Laparotomie  
+ **30% Hepatectomie** + **48 hod hladovění**



# Chirurgický stres a mikrobiom ...



Alverdy J et al. *Ann Surg* 2000; 232:480–489

Laparotomie  
+ **30% Hepatectomie** + **48 hod hladovění**



***P. Aeruginosa***  
( $10^7$  cfu/ml)

- nitrožilně
- intraperitoneálně
- **intracekálně**

**Přežívání < 10%**

# Chirurgický stres a mikrobiom ...



... co se stalo s nevirulentním *P. Aeruginosa* v céku?

# Chirurgický stres a mikrobiom ...



... co se stalo s nevirulentním *P. Aeruginosa* v céku?

***P.aeruginosa***

(primárně **nevirulentní kmeny**)

Titer **PA-I lectin/adhesin**

při růstu na médiu

<b>Strains harvested from cecum of mice</b>	A large red rectangular box, currently empty, intended for data entry.
24° following hepatectomy	
48° following hepatectomy	

Alverdy J et al. *Ann Surg* 2000; 232:480–489

# Chirurgický stres a mikrobiom ...

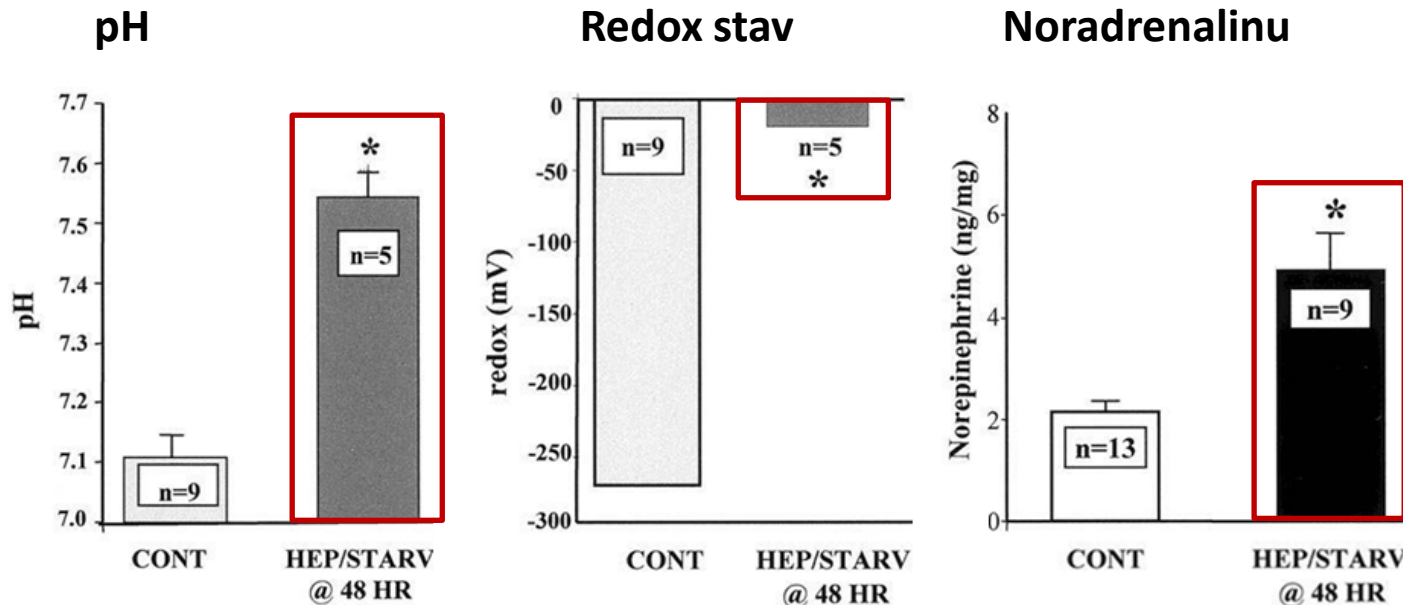


... co se stalo v céku, v souvislosti s chirurgickým stresem?

# Chirurgický stres a mikrobiom ...

... co se stalo v céku, v souvislosti s chirurgickým stresem?

**Intraluminální změny v céku indukované běžným chirurgickým stresem (30% hepatectomie + 48 hod hladovění)**



# Chirurgický stres a mikrobiom ...



... jsou tyto změny schopné vyvolat konverzi *P. Aeruginosa* do stavu virulence ?

# Chirurgický stres a mikrobiom ...



... jsou tyto změny schopné vyvolat konverzi *P. Aeruginosa* do stavu virulence ?

<i>P.aeruginosa</i> (primárně <b>nevirulentní kmeny</b> )	Titer <b>PA-I lectin/adhesin</b> při růstu na médiu			
	1:10	1:20	1:40	1:80
ATCC 27853	-	-		
33347	-	-		

Alverdy J et al. *Ann Surg* 2000; 232:480–489



# Chirurgický stres a mikrobiom ...



... jsou tyto změny schopné vyvolat konverzi *P. Aeruginosa* do stavu virulence ?

<i>P.aeruginosa</i> (primárně <b>nevirulentní kmeny</b> )	Titer <b>PA-I lectin/adhesin</b> při růstu na médiu			
	1:10	1:20	1:40	1:80
ATCC 27853 + 0.01% norepinephrine (NE)	+	+	-	-
ATCC 33347 + 0.01% norepinephrine (NE)	+	+	-	-

Alverdy J et al. *Ann Surg* 2000; 232:480–489

# Chirurgický stres a mikrobiom ...



... stres hostitele **indukuje konverzi oportunních střevních bakterií** (potenciální patogeny) **do stavu virulence**

Alverdy J et al. *Ann Surg* 2000; 232:480–489

- jaký to má význam resp. jaký to může mít důsledek ?

# Chirurgický stres a mikrobiom ...

## The Essential Role of the Intestinal Microbiota in Facilitating Acute Inflammatory Responses



Danielle G. Souza, Angélica T. Vieira, Adriana C. Soares,  
Vanessa Pinho, Jacques R. Nicoli, Leda Q. Vieira and Mauro  
M. Teixeira

*J Immunol* 2004;173:4137-4146

... **vliv I/R poškození střeva** (60 min stop-flow a.m.s.) na **lokální/systémové změny a přežívání** \_\_\_\_\_

# Chirurgický stres a mikrobiom ...

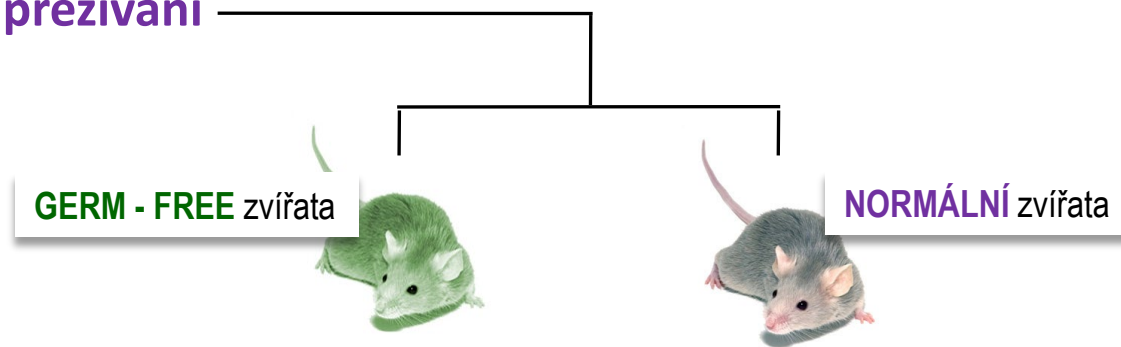
## The Essential Role of the Intestinal Microbiota in Facilitating Acute Inflammatory Responses



Danielle G. Souza, Angélica T. Vieira, Adriana C. Soares,  
Vanessa Pinho, Jacques R. Nicoli, Leda Q. Vieira and Mauro  
M. Teixeira

*J Immunol* 2004;173;4137-4146

... **vliv I/R poškození střeva** (60 min stop-flow a.m.s.) na **lokální/systémové změny a přežívání**



# Chirurgický stres a mikrobiom ...

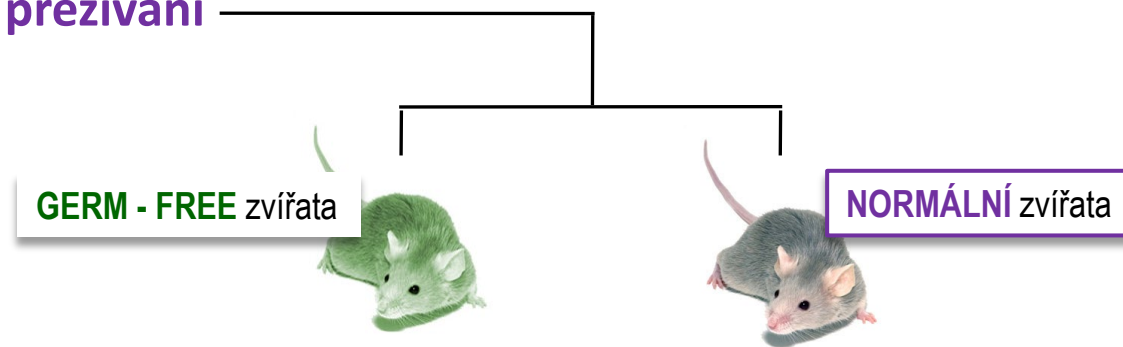
## The Essential Role of the Intestinal Microbiota in Facilitating Acute Inflammatory Responses



Danielle G. Souza, Angélica T. Vieira, Adriana C. Soares, Vanessa Pinho, Jacques R. Nicoli, Leda Q. Vieira and Mauro M. Teixeira

*J Immunol* 2004;173;4137-4146

... **vliv I/R poškození střeva** (60 min stop-flow a.m.s.) na **lokální/systémové změny a přežívání**



- žádný lokální a systémový Pro-IR stav
- žádné lokální a systémové poškození (bez otoku střeva a plic)

- významný lokální a systémový Pro-IR stav
- významné lokální a systémové poškození (otok střeva a plic)

# Chirurgický stres a mikrobiom ...



... stres hostitele **indukuje konverzi oportunních střevních bakterií** (potenciální patogeny) **do stavu virulence**

Alverdy J et al. *Ann Surg* 2000; 232:480–489

... konverze oportunních střevních bakterií do stavu virulence **může mít fatální důsledky**

Souza DG et al., *J Immunol* 2004;173:4137-46

# Chirurgický stres a mikrobiom ...

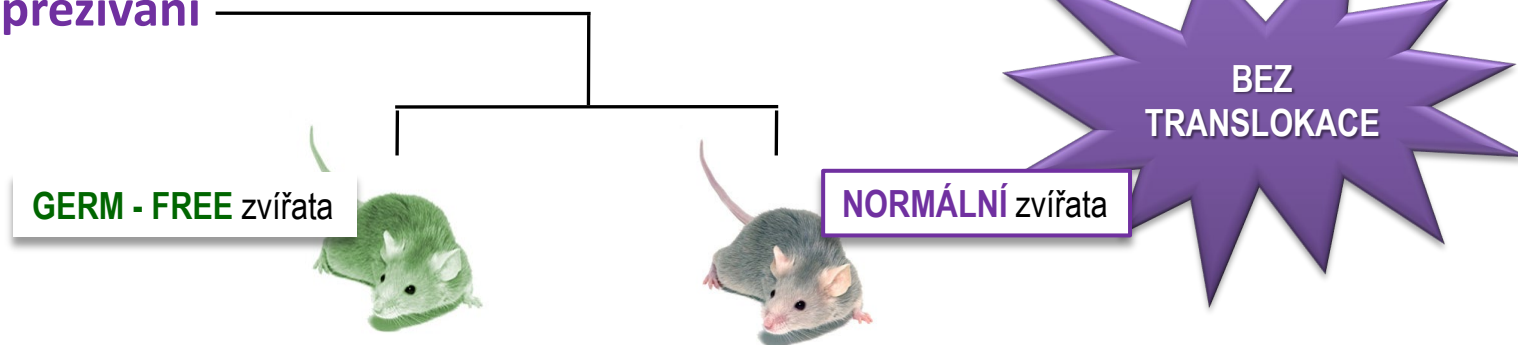
## The Essential Role of the Intestinal Microbiota in Facilitating Acute Inflammatory Responses



Danielle G. Souza, Angélica T. Vieira, Adriana C. Soares, Vanessa Pinho, Jacques R. Nicoli, Leda Q. Vieira and Mauro M. Teixeira

*J Immunol* 2004;173;4137-4146

... **vliv I/R poškození střeva** (60 min stop-flow a.m.s.) na **lokální/systemové změny a přežívání**



- žádný lokální a systémový Pro-IR stav
- žádné lokální a systémové poškození (bez otoku střeva a plic)
- **100% přežívání**

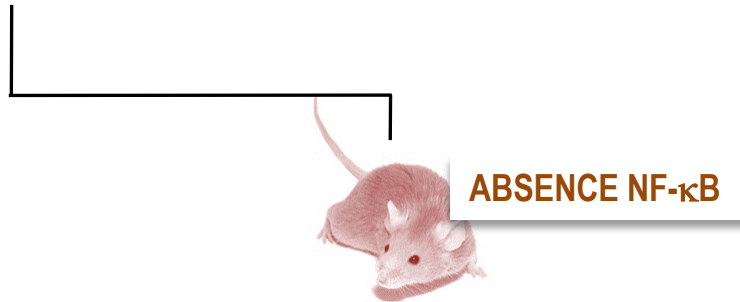
- významný lokální a systémový Pro-IR stav
- významné lokální a systémové poškození (otok střeva a plic)
- **100% mortalita**

# Chirurgický stres a mikrobiom ...

Chen LW et al. *Nat Med* 2003;9:575–581.

... **vliv I/R poškození střeva** na systémový prozánětlivý stav, orgánovou dysfunkci a mortalitu

**GUT-DERIVED MODS**





# Chirurgický stres a mikrobiom ...



... stres hostitele **indukuje konverzi oportunních střevních bakterií** (potenciální patogeny) **do stavu virulence**

Alverdy J et al. *Ann Surg* 2000; 232:480–489

... konverze oportunních střevních bakterií do stavu virulence **může mít fatální důsledky**

Souza DG et al., *J Immunol* 2004;173:4137-46

... mechanismem odpovědným za fatální průběh **je systémová propagace lokální zánětové odpovědi**

Chen LW et al. *Nat Med* 2003;9:575–581.

# Chirurgický stres a mikrobiom ...



0022-5282/91/3105-0629\$03.00/0  
THE JOURNAL OF TRAUMA  
Copyright © 1991 by The Williams & Wilkins Co.

Vol. 31, No. 5  
Printed in U.S.A.

## Gut Bacterial Translocation via the Portal Vein: A Clinical Perspective with Major Torso Trauma

FREDERICK A. MOORE, M.D., ERNEST E. MOORE, M.D., RENATO POGGETTI, M.D.,  
OLIVER J. McANENA, M.D., VERLYN M. PETERSON, M.D., CHARLES M. ABERNATHY, M.D., AND  
POLLY E. PARSONS, M.D.

In summary, this prospective clinical study **has not confirmed portal or systemic bacteremia within the first 5 days postinjury**, despite an eventual 30% incidence of MOF.

... jenom že **KUDY**, když přes játra to nejde?

# Chirurgický stres a mikrobiom ...



REVIEW

---

## **Mesenteric Lymph: The Bridge to Future Management of Critical Illness**

---

**Medhat YZ Fanous<sup>1</sup>, Anthony J Phillips<sup>2</sup>, John A Windsor<sup>1</sup>**

*JOP. J Pancreas (Online) 2007; 8(4):374-399.*

# Mikrobiom na ICU – složené puzzle?

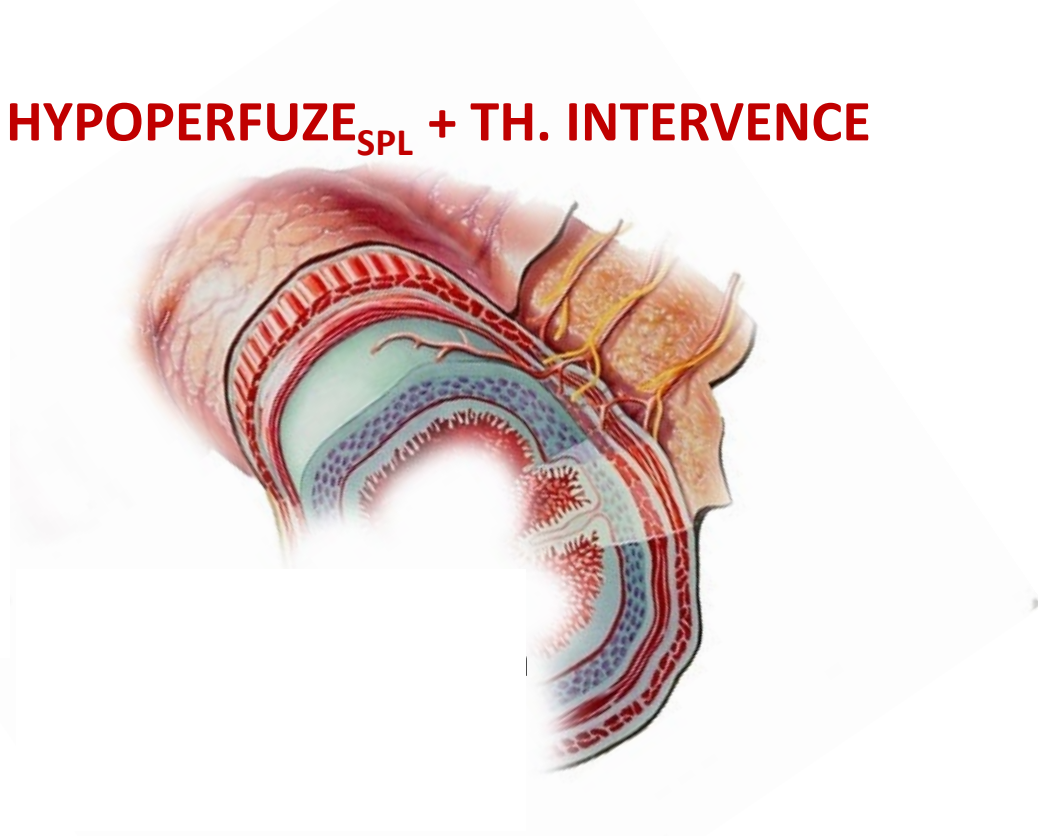


# Mikrobiom na ICU – složené puzzle?

**INZULT**



**STRES + HYPOPERFUZE<sub>SPL</sub> + TH. INTERVENTENCE**



**GUT-DERIVED MODS**



# Mikrobiom na ICU – složené puzzle?

INZULT



STRES + HYPOPERFUZE<sub>SPL</sub> + TH. INTERVENENCE



GUT-DERIVED MODS



Intraluminální změny  
s konverzi **oportunních**  
**patogenů** do stavu  
**VIRULENCE**

... střevo s mění s orgánu bakteriemi osídleného  
na **orgán INFIKOVANÝ**

... (transientní) elevace PCT

# Mikrobiom na ICU – složené puzzle?

INZULT



STRES + HYPOPERFUZE<sub>SPL</sub> + TH. INTERVENTENCE



Intraluminální změny  
s konverzi **oportunních**  
**patogenů** do stavu  
**VIRULENCE**

GUT-DERIVED MODS



# Mikrobiom na ICU – složené puzzle?



**INZULT**



**STRES + HYPOPERFUZE<sub>SPL</sub> + TH. INTERVENENCE**



Intraluminální změny  
s konverzi **oportunních**  
**patogenů** do stavu  
**VIRULENCE**

Gut-**LYMPH**  
propagace



Systémová cirkulace

**GUT-DERIVED MODS**





# Mikrobiom na ICU – složené puzzle?



**INZULT**



**STRES + HYPOPERFUZE<sub>SPL</sub> + TH. INTERVENTENCE**



Intraluminální změny  
s konverzi **oportunních**  
**patogenů** do stavu  
**VIRULENCE**

Gut-**LYMPH**  
propagace



Systémová cirkulace



**GUT-DERIVED MODS**



Come back to **DYSBIOSIS** ...



# Come back to **DYSBIOSIS** ...



... dysbioza neznamená jenom **konverzi oportunních kmenů do stavu virulence**

- mimo jiné, jejich počet narůstá až 100 x

... dysbioza u kriticky nemocných je spojená **téměř s absolutním vymizením kmenzálních kmenů** (*lactobacilli, bifidobacterie*)  
*= kolaps "health-promoting" populace mikrobiomu*

Dig Dis Sci (2011) 56:2361–2365  
DOI 10.1007/s10620-011-1649-3

**= v průběhu 24 hodin !!!**

ORIGINAL ARTICLE

**Dramatic Changes of the Gut Flora Immediately After Severe and Sudden Insults**

Hayakawa M et al.

# Come back to **DYSBIOSIS** ...

... dysbioza neznamená jenom **konverzi oportunních kmenů do stavu virulence**

- mimo jiné, jejich počet narůstá až 100 x

... dysbioza u kriticky nemocných je spojena **téměř s absolutním vymizením komezálních kmenů** (*lactobacilli, bifidobacterie*)  
*= kolaps "health-promoting" populace mikrobiomu*

**Okamžitá ztráta kolonizační rezistence**

**Okamžitý ↓ dostupnosti SCFAs**

**SCFAs** – mastné kyseliny s krátkým řetězcem  
= **butyrát, propionát, acetát**

# Deficit SCFAs ...



... má „nedozírné“ následky

- **energetický kolaps kolonocytů**

# Deficit SCFAs ...



... má „nedozírné“ následky

- **energetický kolaps kolonocytů**

- ... > 80% energetické potřeby pokrývají kolonocyty utilizací SCFAs

- ... ztráta reabsorbce vody (průjem) a bariérové funkce

# Deficit SCFAs ...



... má „nedozírné“ následky

- **energetický kolaps kolonocytů**

- ... > 80% energetické potřeby pokrývají kolonocyty utilizací SCFAs

- ... ztráta reabsorbce vody (průjem) a bariérové funkce

- **pro-inflamatorný „make-up“ pacienta**

- ... SCFAs inhibují produkci pro-IR cytokinů jak lokálně. tak také na systémové úrovni

# Deficit SCFAs ...



... má „nedozírné“ následky

- **energetický kolaps kolonocytů**

- ... > 80% energetické potřeby pokrývají kolonocyty utilizací SCFAs

- ... ztráta reabsorbce vody (průjem) a bariérové funkce

- **pro-inflamatorný „make-up“ pacienta**

- ... SCFAs inhibují produkci pro-IR cytokinů jak lokálně, tak také na systémové úrovni

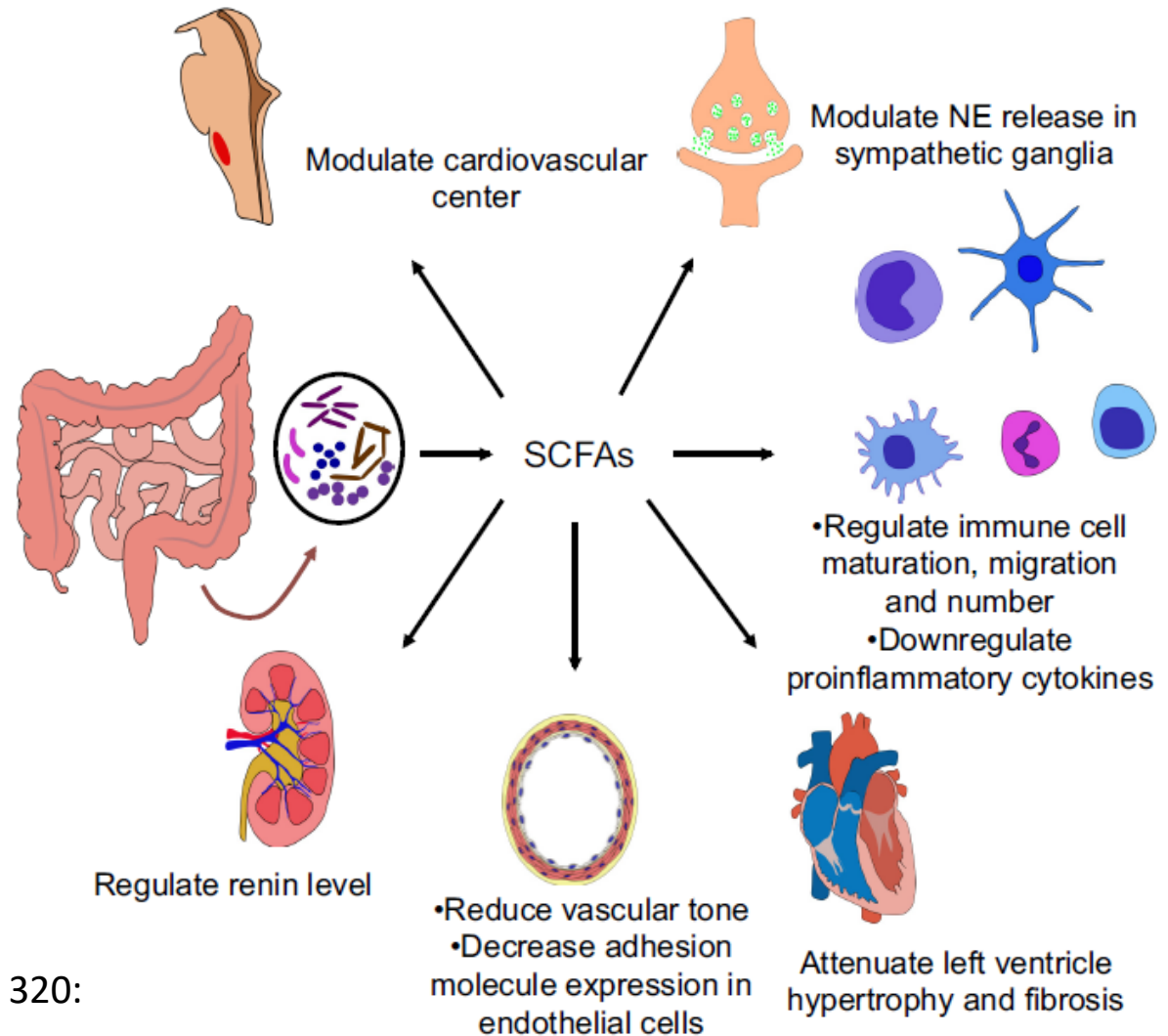
- **ztráta přirozené antibakteriální ochrany**

- ... SCFAs inhibují růst bakterií



# Deficit SCFAs ...

**Figure 1.** Potential routes by which diet/microbiota-derived short-chain fatty acids (SCFAs—acetate, propionate, and butyrate) are protective in hypertension and cardiac pressure overload.



# Deficit SCFAs ... = horší prognóza



Journal of  
Neurotrauma

Hong Ann Li, Inc. publishers

## Sustained Dysbiosis and Decreased Fecal Short-Chain Fatty Acids after Traumatic Brain Injury and Impact on Neurologic Outcome



Opeyemi OM et al. Neurotrauma. 2021 ;38:2610-2621.

*Acute Medicine & Surgery* 2020;7:e558

doi: 10.1002/ams2.558

### Original Article

## Impact of fecal short-chain fatty acids on prognosis in critically ill patients

Yasutaka Nakahori,<sup>1,2</sup>  Kentaro Shimizu,<sup>2</sup> Hiroshi Ogura,<sup>2</sup> Takashi Asahara,<sup>3</sup> Akinori Osuka,<sup>4</sup>  Shuhei Yamano,<sup>5</sup> Osamu Tasaki,<sup>5</sup> Yasuyuki Kuwagata,<sup>6</sup> and Takeshi Shimazu<sup>2</sup>

# Role mikrobiomu !!!



EDITORIAL

## **Microbiome as mediator: Do systemic infections start in the gut?**

Latorre M et al. World J Gastroenterol. ;21(37):10487-92

Society of  
Critical Care Medicine  
The Intensive Care Professionals



## **Collapse of the Microbiome, Emergence of the Pathobiome, and the Immunopathology of Sepsis**

Alverdy JC, Krezalek MA. Crit Care Med. 2017;45(2):337-347.

# Microbiome ...



**... the future of care for the critically ill**



COLOURS OF SEPSIS  
FESTIVAL INTENZIVNÍ MEDICÍNY

# 25. COLOURS OF SEPSIS

Festival intenzivní medicíny

23. – 27. 1. 2023

Clarion Congress Hotel Ostrava  
[www.coloursofsepsis.cz](http://www.coloursofsepsis.cz)

***Přijedte do Ostravy !!!***