

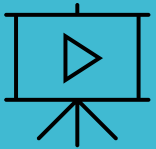
Role střevního mikrobiomu v intenzivní medicíně a vnímání bolesti

Tomáš Gabrhelík
ARIM

**NO
DISCLOSURES**



OBSAH PREZENTACE



- **MIKROBIOM X MIKROBIOTA**
- **MIKROBIOM**
- **MIKROBIOM A ANESTEZIE**
- **GUT-BRAIN AXIS**
- **STŘEVNÍ MIKROBIOM**
- **MIKROBIOM A POOPERAČNÍ BOLEST**
- **MIKROBIOM A CHRONICKÁ BOLEST**
- **MIKROBIOM A VISCERÁLNÍ BOLEST**
- **MIKROBIOM A NEUROPATICKÁ BOLEST**
- **MIKROBIOM A PERIOPERAČNÍ NEUROKOGNITIVNÍ PORUCHA**
- **JAK OVLIVNIT MIKROBIOM?**
- **ZÁVĚR**

MIKROBIOTA X MIKROBIOM

MIKROBIOTA

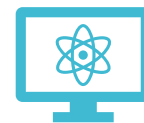
- komunita všech mikroorganismů přítomných v hostitelském mnohobuněčném organismu
- tělo: 10 % lidské a 90 % jiné buňky

MIKROBIOM

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

MIKROBIOM

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



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.*
- neustálá interakce mikrobiom x hostitel
- ovlivňuje stav imunity (nos, ústa, GIT)
- ovlivňuje funkci GIT
- „vyrábí“ vitamíny B a K
- produkuje neurotransmitery (serotonin)
- variabilní, dynamický systém



MIKROBIOM

Mikrobiom je ovlivňován:

- chronickými chorobami
- medikací – analgetika, kortikoidy aj.
- genetickou predispozicí
- pohlavím - hormony
- kulturní predispozicí
- socio-ekonomickou predispozicí
- fyzickou aktivitou
- stresem

Variabilní interakce mikrobiom vs. hostitel.



MIKROBIOM

Asociace mezi stavem mikrobiomu a různými chorobami:

- GIT
- metabolické, sepse (APACHE II, SOFA)
- respirační, kardiovaskulární
- dermatologické, revmatologické
- onkologické
- neurologické - neuromodulátory, mikroglie, parkinsonismus, neurodegenerace
- psychické - anxieta, deprese
- **vnímání a zpracování bolesti**



MIKROBIOM a ANESTEZIE

Mikrobiom je ovlivňován léky

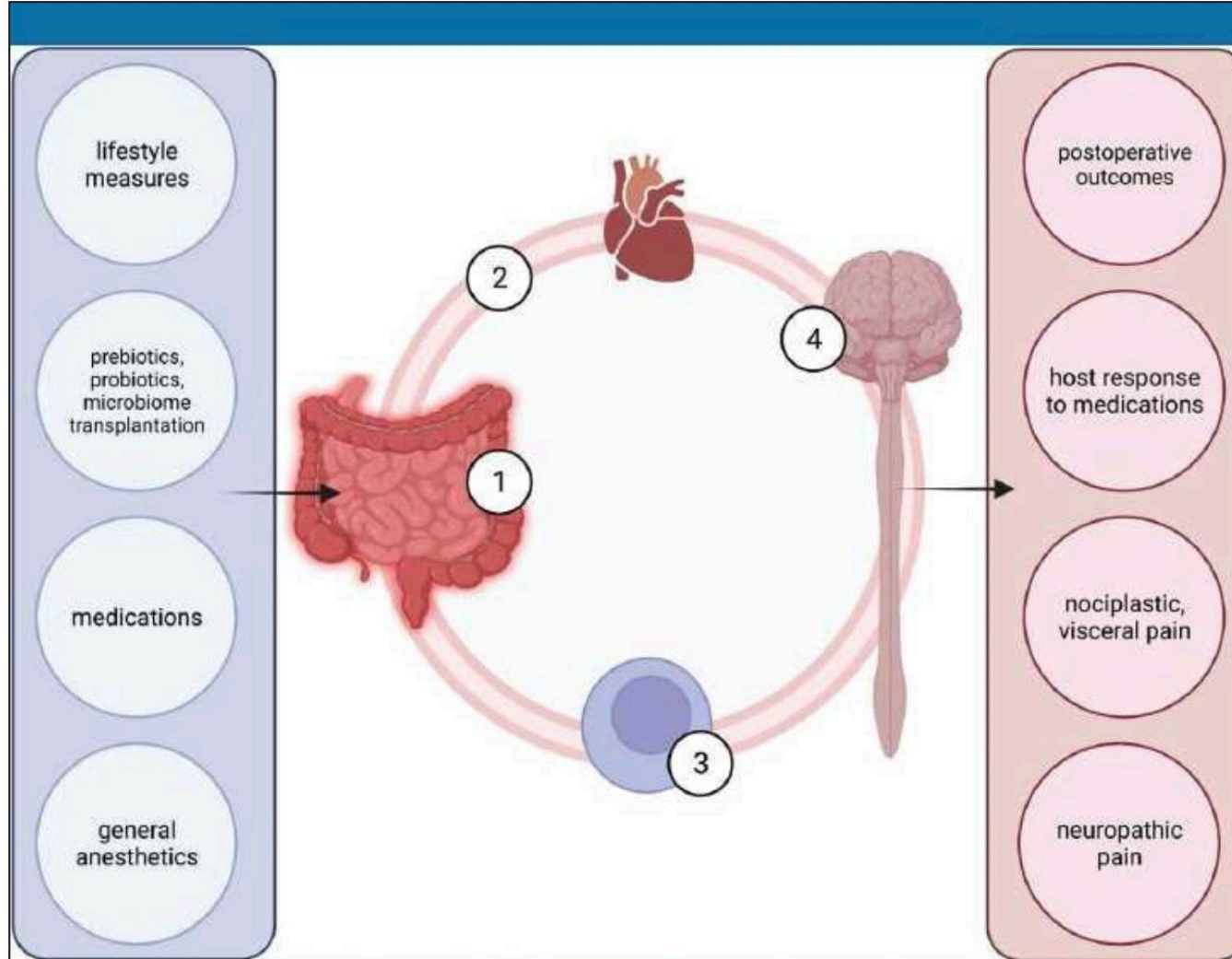
- isofluran, sevofluran
- propofol
- barbituráty a diazepiny
- morfin, naltrexon, oxykodon
(změna mikrobiomu už za 1 den [1])

Naopak mikrobiom ovlivňuje

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

Variabilní interakce mikrobiom vs. hostitel.





Medscape

Source: Anesthesiology © 2022 American Society of Anesthesiologists | Lippincott Williams & Wilkins

Figure 1.

Možný mechanismus ovlivnění nocicepce, modulace bolesti a pooperačních výsledků střevním mikrobiomem

- hlavní faktory ovlivňující mikrobiom (1) skrz cirkulující metabolity, hormony (2) a buňky jako makrofágy a T buňky (3) ovlivňuje CNS (4) a působí neuroinflamaci

STŘEVNÍ MIKROBIOM



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



MOŽNÁ ASOCIACE
S ROZVOJEM
CHRONICKÉ
BOLESTI



OVLIVŇUJE VNÍMÁNÍ
VISCERÁLNÍ,
NOCIPLASTICKÉ
NEUROPATICKÉ
BOLESTI, CEFALEY,
CRPS (*IMUNOMODULAČNÍ
MECHANISMY*)

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 a neuropatickou bolest - neuroinflamace
- mikrobiom produkuje serotonin, noradrenalin, GABA aj. - ovlivňuje reakci CNS na operační trauma
- metabolity mikrobioty mohou regulovat periferní a centrální senzitivizaci



MIKROBIOM A POOPERAČNÍ BOLEST

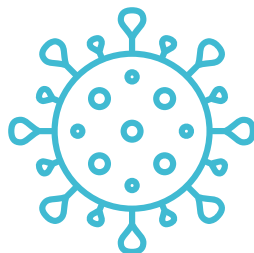
Interakce anestezie vs. mikrobiom ovlivňuje

- intenzitu akutní pooperační bolesti
- vnímání a zpracování akutní pooperační bolesti
- rozvoj chronické pooperační bolesti
- imunitní reakci na operační trauma
- rozvoj deliria
- rozvoj pooperační neurokognitivní poruchy
- stres nebo deprese mají vztah ke změnám ve střevním mikrobiomu – a tím i k pooperační bolesti



MIKROBIOM A POOPERAČNÍ BOLEST

- animální i lidské studie poukazují na vztah střevního mikrobiomu a pooperačních výsledků - asociace s výskytem pooperačního deliria a chronické bolesti (snížené hladiny kmenů *Lactobacillus*, *Ruminiclostridium*, *Desulfovibrio*)
- mikrobiom je ovlivňován ATB (cefazolin)
- manipulace mikrobiomu pomocí ATB, prebiotik, probiotik, fekální transplantace by mohly snížit incidenci výskytu pooperačního deliria a bolesti



> [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

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 bolesti u pacientů

MIKROBIOM A CHRONICKÁ BOLEST

- složení střevního mikrobiomu je zkoumáno v souvislosti s chronickými algickými stavy jako: **viscerální a nociplastická bolest, migréna, neuropatická bolest, fibromyalgie, CRPS**
- čistě kauzální vztah?, potřeba zvažovat vliv 3. faktoru (dieta, genetika, fyzická aktivita aj.)
- studie probíhají...



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

VISCERÁLNÍ BOLEST

Syndrom dráždivého tračníku

- asociace s diagnózou, s fenotypem a vážností průběhu
- fekální transplantace u myší

Syndrom chronické pánevní bolesti, intersticiální cystitis, prostatitis

- některé studie naznačují alteraci ve střevním a močovém mikrobiomu
- patofyziologie neznámá



MIKROBIOM A FIBROMYALGIE

- považována za somatickou nociplastickou bolest
- asociace mezi složením střevního mikrobiomu a fibromyalgií

Minerbi et al. (Pain, 2019)

> Pain. 2019 Nov;160(11):2589-2602. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001640.

Altered microbiome composition in individuals with fibromyalgia

Amir Minerbi¹, Emmanuel Gonzalez^{2,3}, Nicholas J B Brereton⁴, Abraham Anjarkouchian⁵, Ken Dewar^{3,6}, Mary-Ann Fitzcharles^{1,7}, Stéphanie Chevalier^{5,8,9}, Yoram Shir¹

- kohortová studie srovnávající 77 žen s fibromyalgií a 79 zdravých
- byl ve složení střevního mikrobiomu nalezen nadbytek *P. merdae* a menší počet *P. copri* a *A. muciniphila*
- rozdílné koncentrace metabolitů a neurotransmiterů
- změny ve složení mikrobiomu asociovány s tíží onemocnění



MIKROBIOM A OSTEOARTRIDA

- osteoartritida – 34 % chronické bolesti v Evropě
- málo dat pro jednoznačný závěr
- přes tyto limitace diskutována asociace s dysbiotickým prozánětlivým mikrobiomem, který může hrát roli v tíži příznaků [6]



NEUROPATICKÁ BOLEST

- animální studie na myších, humánní studie
- chronická komprese sedacího nervu
- neuropatická bolest po chemoterapii
- hernie disku, CRPS
- croos-proof po fekální transplantaci, ATB
- microbiota-gut-brain axis (obousměrná osa)
- kauzální vztah pomocí imunomodulačních mechanismů [1]
- bakterie mohou aktivovat nociceptory přímo pomocí svých produktů [4]

NEUROPATICKÁ BOLEST

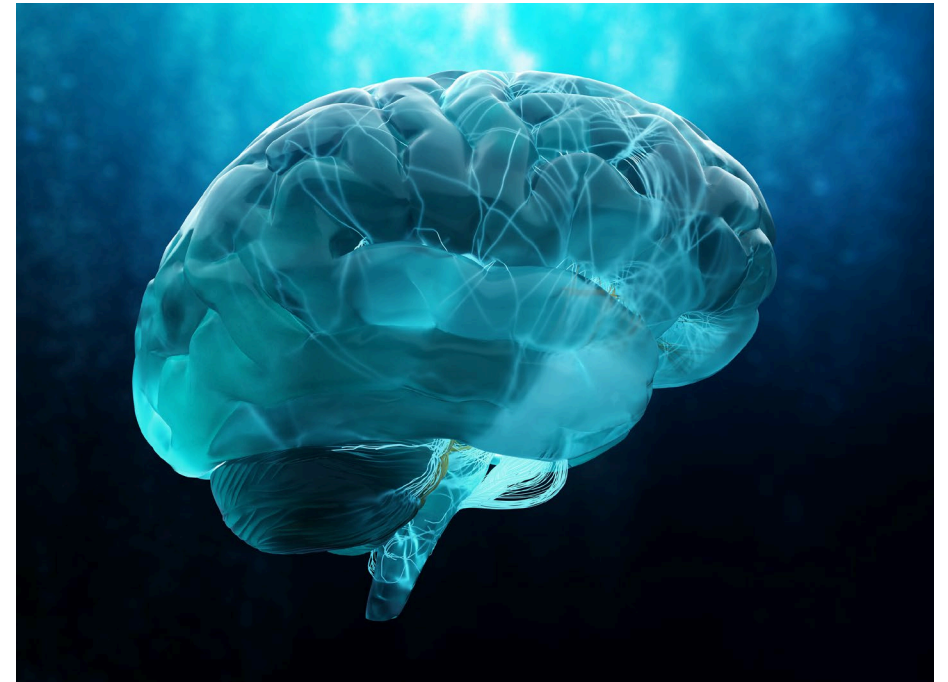
From: [Gut microbiota regulates neuropathic pain: potential mechanisms and therapeutic strategy](#)

Microbial mediators or species	Function	Potential mechanisms related to neuropathic pain	References
LPS	Activate TLR4	TLR4 contributes to neuropathic pain	Kawai et al. (2010) [31]
	Activate TRPA1 in a TLR4-independent and membrane-delimited manner	The activation of TRPA1 can evoke nociceptive neurons depolarization and firing	Meseguer et al. (2014) [32]
	Activate TRPV1-mediated capsaicin responses via TLR4	Capsaicin responses lead to the excitation of nociception neurons	Diogenes et al. (2011) [33]
Bacterial flagellin	Activate TLR5	TLR5 facilitates the release of pro-inflammatory mediators	Kawai et al. (2010) [31]
	Activate TLR5	TLR5-mediated A-fiber blockade inhibits mechanical allodynia	Kawai et al. (2010) [31]
Indole, LPS	Regulate the secretion of GLP-1	GLP-1 is associated with pain hypersensitivity	Chimerel et al. (2014) [34], Nguyen et al. (2014) [35]
SCFAs	Activate microglia	The activation of microglia leads to pain hypersensitivity	Borre et al. (2014) [36]
	Stimulates the production of PYY and GLP-1 in a FFAR2 and FFAR3 receptors dependent way	GLP-1, PYY are associated with pain hypersensitivity	Tolhurst et al. (2012) [37], Psichas et al. (2015) [38], Lin et al. (2012) [39]
PUFAs	An endogenous agonist of TRPV4	The activation of TRPV4 leads to peripheral hypersensitivity	Cenac et al.(2015) [40]
Bacteria-derived secondary bile acids	Facilitates the release of GLP-1 and PYY via TRG5	GLP-1, PYY are associated with pain hypersensitivity	Ullmer et al. (2013) [41], Thomas et al. (2009) [42], Katsuma et al. (2005) [43]
<i>Lactobacillus fermentum</i> KBL374 and KBL375	Increase IL-10 secretion while decrease pro-inflammatory mediators secretion	IL-10 is associated with anti-inflammatory effects	Jang et al. (2019) [28]
<i>Bacteroides fragilis</i>	Facilitate the polarization of macrophages to M1 type and enhance their phagocytosis	M1 macrophages can release pro-inflammatory cytokines and express TLRs	Deng et al. (2016) [44]
<i>Escherichia coli</i> , <i>Lactobacillus</i>	Synthesize GABA	GABA can reverse allodynia in the neuropathic pain model	Zhao et al. (2017) [45], Wu et al. (2017) [46]
<i>Escherichia coli</i> , <i>Streptococcus</i> spp., and <i>Enterococcus</i> spp.	Produce 5-HT	5-HT serve as a special regulator in NP	Guo et al. (2019) [11]
<i>Corynebacterium glutamicum</i>	Produce glutamate	Glutamate can affect hyperalgesia in neuropathic pain models	Nakayama et al. (2018) [47], Yang et al. (2017) [48], Persicke et al. (2015) [49]
<i>Lactobacillus</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Clostridium sporogenes</i>	Generate AHR ligands derived from tryptophan	Act directly on astrocytes through AHR and limit inflammation and neurodegeneration	Zelante et al. (2013) [50], Wlodarska et al.(2017) [51], Dodd et al. (2017) [52]
DSF formulation	Attenuate inflammatory signals	Neutralize the influence of upregulation of TRPV1 and TRPV4 induced by paclitaxel	Castelli et al. (2018) [53]

Abbreviations: LPS lipopolysaccharide, TLR Toll-like receptor, TRPA1 transient receptor potential cation channel, subfamily A, member 1, TRPV1 transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 1, TRPV4 transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 4, SCFAs short-chain fatty acids, PUFAs polyunsaturated fatty acids, GABA γ -aminobutyric acid, GLP-1 glucagon-like peptide 1, PYY peptide YY, FFAR free fatty acid receptor, TRG5 G protein-coupled bile acid receptor, AHR aryl hydrocarbon receptor, IL-10 interleukin-10

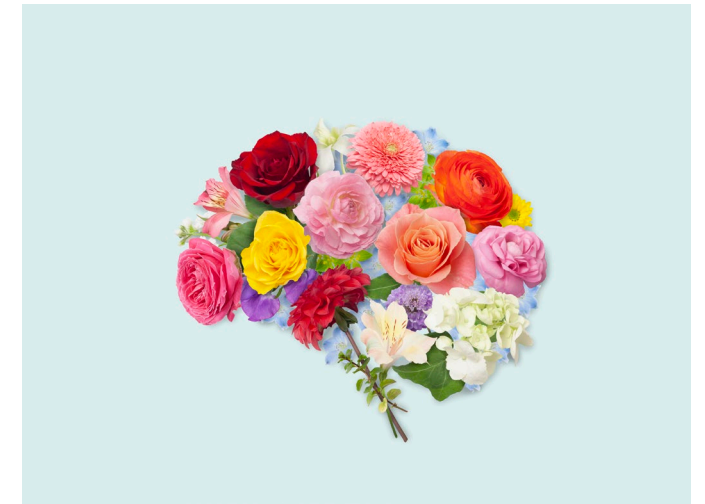
MIKROBIOM A PERIOPERAČNÍ NEUROKOGNITIVNÍ PORUCHA

- možný souvislost s rozvojem PND
- **gut-brain axis**
- změna složení mikrobiomu:
 - lačnění
 - ATB profylaxe (cefazolin)
neuroinflamace, vyšší hladina steroidů
 - hypotermie
 - anestezie, chirurgický zákrok
- vedou 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
- málo dat ze studií, zejména animální modely



JAK OVLIVNIT MIKROBIOM?

Probiotika
živé organismy
(např. vyživují)
vliv na VAP
Prebiotika
nestrukturované
růst/aktivita
Symbiotika
kombinace
synergicky
proti-zánětlivě
koření?

Critical Care Medicine

Society of
Critical Care Medicine
The American Thoracic Society

Probiotics in Critical Illness: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Sharif, Sameer MD^{1,2}; Greer, Alisha MD^{1,2}; Skorupski, Clarissa MD³; Hao, Qiukui MD^{4,5}; Johnstone, Jennie MD, PhD^{6,7}; Dionne, Joanna C. MD, PhD^{2,8}; Lau, Vincent MD, MSc⁹; Manzanares, William MD, PhD¹⁰; Eltorki, Mohamed MBChB¹¹; Duan, Erick MD²; Lauzier, Francois MD, MSc^{12,13}; Marshall, John C. MD^{14,15}; Heels-Ansdell, Diane MSc⁸; Thabane, Lehana PhD⁸; Cook, Deborah J. MD, MSc^{2,8}; Rochwerg, Bram MD, MSc^{2,8}

Author Information

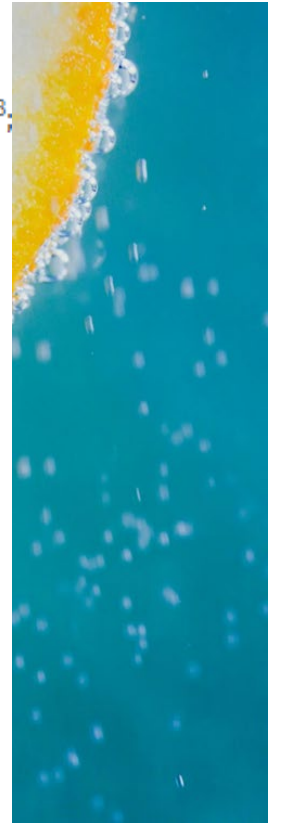
Critical Care Medicine 50(8):p 1175-1186, August 2022. | DOI: 10.1097/CCM.00000000000005580

DATA SYNTHESIS:

Sixty-five RCTs enrolled 8,483 patients. Probiotics may reduce ventilator-associated pneumonia (VAP) (relative risk [RR], 0.72; 95% CI, 0.59 to 0.89 and risk difference [RD], 6.9% reduction; 95% CI, 2.7–10.2% fewer; low certainty), healthcare-associated pneumonia (HAP) (RR, 0.70; 95% CI, 0.55–0.89; RD, 5.5% reduction; 95% CI, 8.2–2.0% fewer; low certainty), ICU length of stay (LOS) (mean difference [MD], 1.38 days fewer; 95% CI, 0.57–2.19 d fewer; low certainty), hospital LOS (MD, 2.21 d fewer; 95% CI, 1.18–3.24 d fewer; low certainty), and duration of invasive mechanical ventilation (MD, 2.53 d fewer; 95% CI, 1.31–3.74 d fewer; low certainty). Probiotics probably have no effect on mortality (RR, 0.95; 95% CI, 0.87–1.04 and RD, 1.1% reduction; 95% CI, 2.8% reduction to 0.8% increase; moderate certainty). Post hoc sensitivity analyses without high risk of bias studies negated the effect of probiotics on VAP, HAP, and hospital LOS.

CONCLUSIONS:

Low certainty RCT evidence suggests that probiotics or synbiotics during critical illness may reduce VAP, HAP, ICU and hospital LOS but probably have no effect on mortality.



JAK OVLIVNIT MIKROBIOM?

Probiotika

živé organismy osídlující střevní flóru
(např. vyzrálý sýr)

vliv na VAP, HAP, LOS, ne mortalita [9]

Prebiotika

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

Symbiotika

kombinace prebiotik a probiotik,
synergický účinek

proti-zánětlivé potraviny?

koření?



Take home message

- narůstá počet důkazů o interakci mikrobiomu s centrálním a periferním nervovým systémem
- potenciál pro budoucí výzkum v algeziologii a AIM
- mikrobiom podléhá neustálým změnám
- vliv na zánětlivou složku bolesti?, rozvoj PND?



Děkuji za
pozornost

tomas.gabrhelik@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., Glorieus, 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. Caputi V et al. Sex, pain, and the microbiome: The relationship between baseline gut microbiota composition, gender and somatic pain in healthy individuals, *Brain, Behavior, and Immunity* 2022;104:191-204.
9. Sharif S et al. Probiotics in Critical Illness: A systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Crit Care Med* 2022;50(8):1175-1186.

