Povezanost sastava ljudske crijevne mikrobiote i epilepsije

Galov, Roberto

Undergraduate thesis / Završni rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:600936

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-22**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb

Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Biološki odsjek

Roberto Galov

Povezanost sastava ljudske crijevne mikrobiote i epilepsije

Završni rad

Zagreb, 2022.

University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Biology

Roberto Galov

Correlation between human gut microbiota and epilepsy

Bachelor thesis

Zagreb, 2022.

Ovaj završni rad izrađen je u sklopu Preddiplomskog sveučilišnog studija Biologija na Zavodu za mikrobiologiju Biološkog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta u Zagrebu, pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Martine Šeruge Music.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Biološki odsjek Završni rad

Povezanost sastava ljudske crijevne mikrobiote i epilepsije

Roberto Galov

Rooseveltov trg 6, 10000 Zagreb, Hrvatska

Poznato je da os mikrobiota-crijeva-mozak ima velik utjecaj na mozak i mentalno zdravlje. Posljednjih godina se utjecaj ove osi i sastava crijevne mikrobiote na epilepsiju sve više istražuje. Postoje mnogi dokazi interakcije mikrobiote i mozga koji, kao rezultat, imaju pozitivne i negativne utjecaje na učestalost i intenzitet epileptičkih napadaja. Točni mehanizmi ovih interakcija još uvijek se pokušavaju razjasniti. Ovaj rad predstavlja pregled do sada poznatih saznanja o utjecaju crijevne mikrobiote na epilepsiju, mogućim putevima komunikacije crijeva i mozga i potencijalnim alternativnim terapijama za epilepsiju alteracijom sastava crijevne mikrobiote. Takve terapije uključuju primjenu antibiotika, probiotika, određene promjene u prehrani i transplantaciju mikrobiote. Predložene su i mjere koje bi se mogle poduzeti da istraživanja na ovu temu u budućnosti daju bolje i pouzdanije rezultate.

Ključne riječi: epilepsija, mikroflora, disbioza, živac vagus, keto dijeta
(21 stranica, 2 slike, 0 tablica, 52 literaturna navoda, jezik izvornika: hrvatski)
Rad je pohranjen u Središnjoj biološkoj knjižnici

Mentor: izv. prof. dr. sc. Martina Šeruga Musić

BASIC DOCUMENTATION CARD

University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Biology

Bachelor thesis

Correlation between human gut microbiota and epilepsy

Roberto Galov

Rooseveltov trg 6, 10000 Zagreb, Croatia

It is a well known fact that microbiome-gut-brain axis has an effect on human brain and mental health. Over the last couple of years, an increasing number of studies are conducted regarding the effect this axis and gut microbiome composition has on epilepsy. There is a great deal of evidence that demonstrate positive and negative impacts of gut-brain interaction on the frequency and intensity of epileptic seizures. The exact mechanisms underlying these interactions still remain to be completely deciphered. This paper presents a review of known evidence regarding the effect microbiome has on epilepsy, communication pathways between gut and brain as well as potential alternative epilepsy treatments by altering gut microbiome composition. These treatments include the use of antibiotics, probiotics, dietary restrictions and microbiome transplants. This paper also recommends certain measures for future reasarch on this subject that can yield better and more reliable results.

Keywords: epilepsy, microflora, dysbiosis, vagus nerve, ketogenic diet
(21 pages, 2 figures, 0 tables, 52 references, original in: Croatian)
Thesis is deposited in Central Biological Library.

Mentor: izv. prof. dr. sc. Martina Šeruga Musić

Sadržaj

1. Uvod **1**

2. Epilepsija **2**

3. Crijevna mikrobiota **3**

4. Veza crijevne mikrobiote i mozga **4**

4.1 Crijevni živčani sustav 5

4.2 Živac vagus 6

4.3 Istraživanja na životinjskim modelima 7

5. Promjena sastava crijevne mikrobiote i epilepsija **8**

5.1 Antibiotici 10

5.2 Probiotici 11

5.3 Keto Dijeta 11

5.4 Transplantacija 13

6. Antiepileptici i crijevna mikrobiota **13**

7. Zaključak **14**

8. Literatura **16**

9. Životopis **21**

1. Uvod

Epilepsija je bolest mozga od koje boluje oko 50 milijuna ljudi širom svijeta. Jedna je od najčešćih neuroloških bolesti i svake je godine zabilježeno oko pet milijuna novih slučajeva. Više od 80% ljudi koji boluju od ove bolesti živi u zemljama trećeg svijeta, što bi se moglo pripisati većoj izloženosti teškim bolestima poput malarije i neurocisticerkoze. Ove bolesti, u kombinaciji sa težim infekcijama, raznim fizičkim traumama (na primjer u prometnim nesrećama) kojima su osobe iz ovih zemalja podložnije i manjak medicinske infrastrukture mogu igrati veliku ulogu u nastanku nekih vrsta epilepsije. Smatra se da je 25% slučajeva epilepsije moguće prevenirati uz primjenu moderne medicine i bolje kvalitete života (izbjegavanje prekomjernog stresa, alkohola i droga). Uz primjenu pravilne terapije pretpostavlja se da 70% oboljelih osoba može živjeti cijeli život bez ponovnih epileptičkih napadaja (WHO 2022). Ostalih 30% boluje od rezistentnog oblika epilepsije i u velikoj je potrebi za pouzdanom i neinvazivnom alternativnom terapijom. Odgovor možda leži u ljudskoj crijevnoj mikrobioti.

Ljudsku crijevnu mikrobiotu čini skup svih mikroorganizama koji nastanjuju ljudska crijeva. Ona predstavlja direktan odgovor tijela na vanjske čimbenike i šalje informacije do mozga putem osi mikrobiota-crijeva-mozak. Posljednjih godina javlja se sve više dokaza o vezi između sastava ljudske crijevne mikrobiote i epilepsije. Disbioza se predlaže kao potencijalni izvor bolesti, ali ništa još nije potvrđeno. Disbioza je u prošlosti već povezana sa nastankom i razvojem mnogih moždanih poremećaja i bolesti kao što su autizam, multipla skleroza, Parkinsonova i Alzheimerova boelst (Mulle i sur. 2013; Jangi i sur. 2016; Parashar i Udayabanu 2017; Jiang i sur. 2017). Neke već široko prihvaćene metode tretiranja epilepsije (stimulacija živca vagus i keto dijeta) također ukazuju na vezu mikrobiote i epilepsije, ali točni mehanizmi tih interakcija, nažalost, još nisu poznati. Potencijalna uloga mikrobiote u epileptogenezi otvara vrata novim alternativnim terapijama putem alteracije sastava crijevne mikrobiote antibioticima, probioticima i dijetama.

2. Epilepsija

Epilepsija je kronična bolest središnjeg živčanog sustava. Karakterizira je dugotrajna tendencija mozga ka generiranju višestrukih neizazvanih epileptičkih napadaja (dalje: napadaji). U dijagnostici, epilepsiju definiraju dva neizazvana napadaja u vremenskom razmaku >24h, samo jedan napadaj sa velikom mogućnošću (>60%) pojave još jednog napadaja unutar sljedećih 10 godina ili dijagnoza epileptičkog sindroma (Fisher i sur. 2014).

Etiologija epilepsije je raznolika. U slučaju da je urođena, može se manifestirati od ranog djetinjstva ili tek kasnije u životu, ali može je uzokovati i neki događaj, bolest ili trauma. Sami izvori bolesti mogu biti razni poremećaji središnjeg živčanog sustava kao što su tumori, traume, moždani udari, infekcije, malformacije krvnih žila, intoksikacije alkoholom ili drogama i razni drugi. Ukoliko je epilepsija prisutna kod jako male djece uzrok je najčešće genetski ili porođajna trauma. Većina epilepsija ima nasljednu (idiopatsku) osnovu. Unatoč svim poznatim uzrocima epilepsije u velikom broju slučajeva sam je izvor bolesti nepoznat (Shorvon i sur. 2011)

Pri dijagnozi i odabiru terapije važno je odrediti vrstu epilepsije. Klasifikacija epilepsije obavlja se na tri razine: 1. vrste napadaja, 2. vrste epilepsije i 3. određivanje epileptičkog sindroma. Na prvoj razini napadaji se dijele na generalizirane, žarišne i nepoznate, ovisno o njihovom izvoru u mozgu. Razlike između vrsta napadaja najjasnije se mogu vidjeti na elektroencefalogramu (EEG) koji je već neko vrijeme najbolja metoda za dijagnozu i klasifikaciju epilepsije. Generalizirani napadaji zahvaćaju obje moždane polutke dok žarišni zahvaćaju samo jednu polutku ili samo jedan manji dio mozga. To se na EEG-u može jasno vidjeti u obliku izbijanja snažnih i nekontroliranih električnih impulsa u mozgu koji i uzrokuju same napadaje. Nepoznati napadaji su u pitanju kada nema dovoljno podataka za izvesti pouzdan zaključak (na primjer zbog nedostupnosti EEG-a ili nepouzdanih rezultata pretraga). Dalje, na drugoj razini, epilepsije se dijele na generalizirane, žarišne, kombinirane generalizirane i žarišne, te nepoznate, ovisno o vrsti napadaja. Kombinirana generalizirana i žarišna epilepsija je dijagnoza kod pacijenata kod kojih se javljaju i generalizirani i žarišni tipovi napadaja. Ukoliko postoji dovoljno podataka na trećoj razini klasifikacije se može odrediti i točan epileptički sindrom. Klasifikacija se može zaustaviti na bilo kojem od tri koraka ovisno o dostupnosti i pouzdanosti podataka (Scheffer i sur. 2017).

Nakon što je uspostavljena dijagnoza većinom započinje monoterapija antiepilepticima (AED, engl. *antiepileptic drugs*). Antiepileptici, čak i ispravno odabrani, ne moraju uvijek pokazati rezultate. Ukoliko se napadaji nastave nakon terapije sa dva različita ispravno odabrana antiepileptika (u mono ili kombiniranoj terapiji) smatra se da pacijent boluje od epilepsije rezistentne na lijekove (DRE, engl. *drug-resistant epilepsy*). To je slučaj u 25-30% svjetske populacije koja boluje od epilepsije (Kwan i sur. 2010). Standardne alternativne terapije koje se koriste u tom slučaju su kirurški zahvati, stimulacija živca vagus i ketogena (keto) dijeta.

3. Crijevna mikrobiota

Crijevna mikrobiota igra jako važnu ulogu u ljudskom zdravlju. Usko je povezana s imunološkim sustavom i pruža otpor mnogim potencijalnim patogenima. Sadrži bilijune mikroorganizama među kojima su bakterije, arheje, virusi i eukariotski mikroorganizmi (Lynch i sur. 2016).

Pri istraživanju ljudske mikrobiote veliki fokus stavlja se na bakterije. Proučava se bakterijski sastav crijeva i utjecaj bakterijskih metabolita na ljudsko tijelo. Za proučavanje bakterijskog sastava crijevne mikrobiote većinom se koristi sekvenciranje 16S rRNA gena i usporedba istih sa bazom sekvenci već poznatih vrsta bakterija. Metagenomske analize kompletne populacije crijevne mikrobiote mogu dati važan uvid u njen sastav i genski potencijal. Za više informacija o mikrobioti mogu se provesti i analize transkriptoma, proteoma i metaboloma (Bassis i sur. 2013). Šest glavnih koljena bakterija koje se nalaze u ljudskim crijevima su: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria i Verrucomicrobia s tim da prva dva reda čine oko 90% crijevne mikrobiote (Rinninella i sur. 2019).

Raznolikost vrsta crijevne mikrobiote poprilično se razlikuju od pojedinca do pojedinca. Li i sur. su 2014. godine proveli veliko istraživanje u kojem su usporedili metagenomske sekvence crijeva čak 1267 pojedinaca. Svaki uzorak sastojao se od oko 750 000 gena. Otkrili su da podudarnost u više od 50% pojedinaca ima samo 300 000 gena. Većina novootkrivenih gena su izrazito rijetki i mogu se naći u oko 1% ljudi što nam daje jako dobar uvid u činjenicu koliko je jedinstvena i kompleksna crijevna mikrobiota svakog od nas. Na temelju ovog istraživanja

sastavljen je veliki katalog ljudske crijevne mikrobiote koji je važan izvor u svim istraživanjima na ovu temu. Iako se mikrobiota uvelike razlikuje od pojedinca do pojedinca cilj je uočiti određene obrasce i uspješno ih povezati sa unutarnjim ili vanjskim čimbenicima koji bi mogli uvjetovati takav sastav.

Sastav crijevne mikrobiote pod direktnim je utjecajem genetskih, fizioloških i okolišnih čimbenika kao što su prehrana, stres i lijekovi (Vuong i sur. 2017). Crijevna mikrobiota sadrži oko 150 puta više gena od ljudi (Qin i sur. 2010) i svojim brojnim metabolitima kao što su razni vitamini i kratkolančane masne kiseline (SCFA, engl. *short-chain fatty acids*) utječe, ne samo na probavni sustav nego i na razne druge sustave u ljudskom tijelu (Grenham i sur. 2011). Te veze preko kojih crijevna mikrobiota djeluje na ostale sustave u tijelu se zovu osi crijeva-organ. Jedna od najvažnijih osi koja je posljednjih godina na radaru mnogih znanstvenika je os crijeva-mozak (BGA, engl. *brain-gut axis*). Kroz godine, kako se o ovoj osi otkrivalo sve više, termin je izmijenjen u os mikrobiota-crijeva-mozak (MBGA, engl. *microbiota-brain-gut axis*) stavljajući veći naglasak na važnost mikrobiote u komunikaciji između mozga i crijeva (Cryan i sur. 2011).

4. Veza crijevne mikrobiote i mozga

Os mikrobiota-crijeva-mozak je naziv za skupinu dvosmjernih interakcija između probavnog i središnjeg živčanog sustava (CNS, engl. *central nervous system*). Definira se kao skup interakcija jer postoji više puteva preko kojih crijeva mogu komunicirati s mozgom. Na razini sustava, zasad je poznato da se komunikacija odvija preko živčanog, endokrinog i imunološkog sustava (El Aidy i sur. 2015). Unutar samih sustava postoji po nekoliko puteva razmjene informacija. Na primjer, put crijevnog živčanog sustava i put preko živca vagus oba spadaju u interakcije preko živčanog sustava. Nerijetko po nekoliko sustava u isto vrijeme sudjeluje u interakciji crijeva i mozga što čini ovu os vrlo izazovnom za istraživanje. Još uvijek nisu poznati svi mehanizmi ovih interakcija, ali postoji dosta dokaza o njihovom postojanju i utjecaju na ljudski mozak i ponašanje.

Sindrom iritabilnog crijeva (IBS, engl. *irritable bowel syndrome*) možda je najstariji poznati primjer djelovanja MBGA. Disbioza u crijevima koja nastaje nakon upala, infekcija (Schwille-Kiuntke i sur. 2011) ili terapije antibioticima (Maxwell i sur. 2002) može uzrokovati

simptome IBS-a. Uz standardne simptome, IBS često prate i povećane razine stresa i anksioznosti (Camara i sur. 2009) što direktno povezuje sastav mikrobiote s alteracijama moždanih funkcija.

Dokazi koji upućuju na slanje informacija prema mozgu kao rezultat promjene sastava crijevne mikrobiote i samim time mijenjaju određene funkcije mozga ukazuju i na potencijalnu ulogu mikrobiote u epileptogenezi i izazivanju napadaja.

4.1 Crijevni živčani sustav

Crijevni živčani sustav (ENS, engl. *enteric nervous system*) dio je autonomnog živčanog sustava koji inervira stijenke probavnog sustava. Pruža se od vrha jednjaka do analnog otvora i u uskoj suradnji s CNS-om regulira rad probavnog sustava (Cani i Knauf 2016). Ima velik utjecaj na imunološki odgovor probavnog sustava. Kontrolira tok krvi kroz stijenke crijeva, kontrakciju i relaksaciju crijeva te sekreciju tvari iz epitela. Ima sposobnost detekcije nutrijenata u crijevima što igra veliku ulogu u slanju signala prema mozgu (Furness i sur. 2014). Unatoč njihovoj vezi preko živca vagus, jedno od obilježja ENS-a je da može funkcionirati i kompletno neovisno od CNS-a (Costa i sur. 2000).

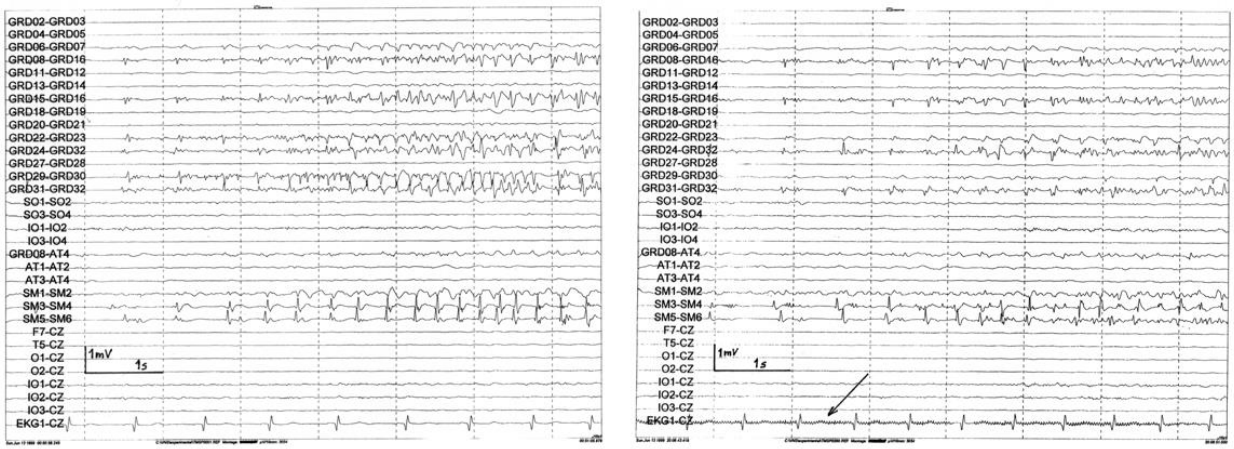
Još jedna važna karakteristika ENS-a koja je već dugo poznata je sposobnost prilagodbe na promjene u sastavu crijevne mikrobiote. Različit sastav mikrobiote rezultira različitim metabolitima koji, u interakciji sa ENS-om, mogu služiti kao neurotransmiteri i preko živca vagus djelovati na mozak. Među najvažnijim takvim metabolitima su već spomenute SCFA ili preciznije: maslačna, propionska i octena kiselina za koje je već neko vrijeme poznato da mogu stimulirati CNS (Kimura i sur. 2011). Ostali metaboliti koje proizvodi crijevna mikrobiota, a poznato je da djeluju na živčani sustav su: gama-aminomaslačna kiselina (GABA, engl. *gamma-aminobutyric acid*), serotonin, melatonin, histamin i acetilkolin (Iyer i sur. 2004).

4.2 Živac vagus

Osim ENS-a, izrazito važnu ulogu u dvosmjernom prijenosu informacija između mozga i crijeva čini živac vagus. Proteže se od moždanog debla sve do donjeg dijela abdomena ili crijeva. Zbog svoje duljine zna se nazivati i ”lutajući živac” (Rosas-Ballina i sur. 2011). Dio je parasimpatičkog živčanog sustava i zaslužan je za regulaciju nesvjesnih funkcija organskih sustava kao što su disanje, kucanje srca i probava, ali i nekih refleksnih reakcija kao što su gutanje, kašalj, kihanje i povraćanje (Babić i Browning 2014). Ipak, glavna zadaća živca vagus je prijenos informacija od velikih organa (srce, jetra, pluća pa čak i crijeva) i općenito organskih sustava do mozga i zato je jako važan dio MBGA.

Stimulacija živca vagus (VNS, engl. *vagus nerve stimulation*) je metoda koja se koristi pri tretiranju depresije, primarnih glavobolja i epilepsije. Jedna je od glavnih alternativnih metoda za tretiranje osoba koje boluju od DRE. VNS funkcionira slanjem električnih impulsa kroz živac vagus do mozga na kratke vremenske periode i sa pravilnim razmacima. Takva stimulacija može spriječiti nekontrolirana izbijanja impulsa u mozgu koji dovode do napadaja. Jedna od značajki napadaja je hipersinkronizacija neurona. To je visoka razina sinkronizacije rada moždanih neurona koja dovodi do izbijanja jakih impulsa koji se vide na EEG-u za vrijeme napadaja. VNS desinkronizira moždane neurone i na taj način poništava nekontrolirana izbijanja koja bi potencijalno dovela do napadaja kod svih vrsta epilepsije (**Slika 1.**) (Binnie 2000).

Dakle, ako slanje električnih impulsa kroz vagus može imati pozitivan utjecaj na DRE i spriječiti nastajanje napadaja, a promjene u sastavu crijevne mikrobiote mogu uzrokovati slanje informacija u obliku električnih impulsa vagusom prema mozgu, mogla bi postojati mogućnost da određena namjerna alteracija sastava crijevne mikrobiote (probioticima, antibioticima ili promjenama u prehrani) preko vagusa također može imati pozitivan utjecaj na DRE.



Slika 1. Lijevo: EEG napadaja bez stimulacije živca vagus. Desno: EEG napadaja smanjenog intenziteta kao rezultat stimulacije živca vagus. Početak stimulacije je na slici naznačen strelicom (Preuzeto iz Olejniczak i sur. 2000).

4.3 Istraživanja na životinjskim modelima

Koji god putevi i mehanizmi prijenosa informacija od crijeva do mozga bili, utjecaj mikrobiote na pravilan rad i razvoj mozga je neupitan. Kroz godine je napravljeno mnogo istraživanja na životinjskim modelima kako bi se došlo do odgovora na goruća pitanja.

Sterilni miševi savršeni su modeli za istraživanja na ovu temu. Miševima bez razvijene crijevne mikrobiote prate se razvoj CNS-a i promjene u ponašanju što se zatim pokušava povezati s odsutstvom mikroorganizama u tijelu. Na ovakvim je modelima jako lako proučavati i utjecaj nekog vanjskog čimbenika u izolaciji (na primjer promjena u prehrani) na MBGA (Gareau i sur. 2010). Sterilni miševi često pokazuju povišene razine stresa i abnormalan razvoj mozga kao posljedicu smanjene razine moždanog neurotrofnog čimbenika (BDNF, engl. *brain-derived neurotrophic factor*) (Sudo i sur. 2004).

U istraživanju iz 2015. godine, Desbonnet i sur. tretirali su miševe antibioticima od jako mlade dobi da bi im što više oslabili mikrobiotu. Kao rezultat, miševi su pokazivali znakove smanjene razine tjeskobe i smanjenu ekspresiju BDNF-a, oksitocina i vazopresina (ADH). Ovi rezultati se poklapaju sa rezultatima istraživanja na sterilnim miševima iz čega se da zaključiti da je za pravilan rad i razvoj mozga potrebno imati funkcionalnu mikrobiotu.

U još jednom istraživanju, na miševima sa različitim razinama tjeskobe je obavljena transplantacija fekalne mikrobiote (FMT engl. *fecal microbiome transplant*). Transplantacija je uzrokovala promjene ponašanja miša koji je primio mikrobiotu (do tada sterilnog miša) sukladno razini tjeskobe miša-donora (Collins i sur. 2013.). Ovo istraživanje se fokusiralo na tjeskobu ali isti princip se može upotrijebiti za prijenos ili ublažavanje simptoma depresije i IBS-a (što prate povišene razine stresa) (Lin i sur. 2021). Ovi rezultati pokazuju da je promjena sastava crijevne mikrobiote sama po sebi dovoljna za promjenu nekih moždanih funkcija.

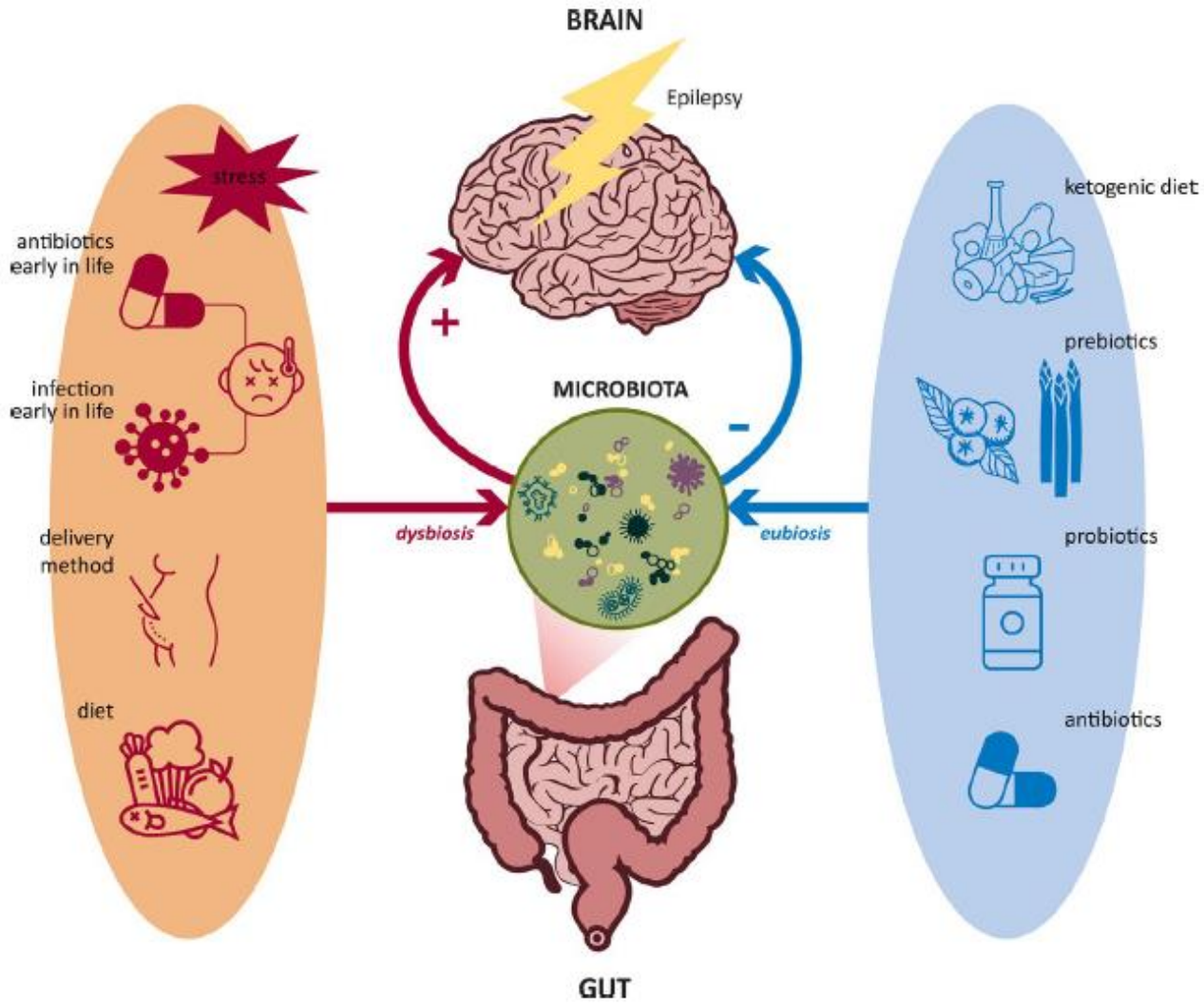
5. Promjena sastava crijevne mikrobiote i epilepsija

Disbioza je poremećaj ili neravnoteža crijevne mikroflore. Jedan je od vodećih potencijalnih uzroka epilepsije i posljednjih godina su mnoga istraživanja provedena kako bi se upravo to dokazalo.

Lee i sur. su 2021. godine objavili rad u kojem su povezali sva prijašnja istraživanja na ovu temu i predstavili rezultate svojeg istraživanja. Istraživanja su se većinom fokusirala na mikrobiotu male djece koja boluju od DRE. Problem s prijašnjim rezultatima je što su čimbenici kao dob, masa, prehrana i povijest uzimanja antibiotika ispitanika vrlo nedosljedni iako je poznato da znatno utječu na crijevnu mikrobiotu. Također, u mnogim istraživanjima kontrolne skupine nisu bile idealne. Na primjer, sastojale su se od roditelja djece ili pacijenata različite dobi od ispitanika čiji se sastav mikrobiote svakako razlikuje od dječje pa uočene razlike ne moraju nužno biti povezane s epilepsijom. Nakon što su proveli svoje istraživanje i dobro pazili na sve čimbenike, Lee i sur. su došli do sljedećih spoznaja: DRE obično prati smanjen broj bakterija reda Bacteroidetes, što se poklapa sa većinom prijašnjih rezultata. Primjetili su i općenito smanjenu razinu raznolikosti mikrobiote u odnosu na zdravu kontrolnu skupinu. Ovi dokazi postavljaju epilepsiju kao potencijalnu posljedicu određenih disbioza.

Lee i sur. su došli i do još jednog fascinantnog otkrića, a to su potencijalni biološki markeri epilepsije. U pitanju su tri vrste bakterija: *Enterococcus faecium*, *Bifidobacterium longum* i *Eggerthella lenta.* Ovi markeri su se pokazali izrazito važnim indikatorima pri tretiranju epilepsije keto dijetom.

Promjena sastava crijevne mikrobiote može imati pozitivne, ali i negativne utjecaje na epilepriju. Vanjski čimbenici kao što su antibiotici, probiotici, promjene u prehrani, pa čak i AED mogu imati potencijalnu ulogu u nastajanju napadaja i pojavi epilepsije (**Slika 2.**).



Slika 2. Pozitivni (u plavom) i negativni (u crvenom) utjecaji raznih čimbenika na epilepsiju preko crijevne mikrobiote (preuzeto iz Chatzikonstantinou i sur. 2021).

5.1 Antibiotici

Primjena antibiotika vrlo je pouzdana metoda promjene sastava crijevne mikrobiote koja se koristila u mnogim istraživanjima i zabilježena je u mnogim kliničkim slučajevima. Međutim, utjecaj antibiotika na crijevnu mikrobiotu, kao i na epilepsiju, znatno varira među vrstama antibiotika i još se ne zna sa sigurnošću koji su antibiotici štetni, a koji korisni kao pouzdani tretmani za epilepsiju.

Postoji nekoliko primjera u kojima je primjena određenih antibiotika pokazala pozitivne rezultate u obliku smanjenja učestalosti ili čak i potpune obustave napadaja. Antibiotici kao što su minociklin, cefepim, ceftriakson, rifampicin, vankomicin, neomicin i nitronidazol su pokazali obećavajuće rezultate u obrani od napadaja (Mejía-Granados i sur. 2021). U jednom istraživanju, šest pacijenata koji boluju od DRE različite etiologije je promatrano nakon terapije različitim antibioticima. Četiri su pacijenta primala terapiju derivata penicilina dok su dva pacijenta bila na terapiji makrolidnim antibioticima. Napadaji su se prestali pojavljivati kod pet od šest pacijenata, dok se kod jednog učestalost napadaja smanjila za čak 90%. Važno je napomenuti da je taj jedan pacijent bolovao od ekstremnog slučaja epilepsije i u prosjeku imao više od 300 napadaja dnevno. Nakon terapije amoksicilinom, taj broj je pao na 30 napadaja dnevno. Ovaj efekt je, nažalost, nestao nakon oko dva tjedna od završetka terapije antibioticima kod svih pacijenata (Braakman i van Ingen 2018) što je vjerojatno vrijeme koje potrebno određenim vrstama crijevne mikrobiote da se regeneriraju.

Postoji i velik broj dokaza koji ukazuju na štetnost antibiotika kod ljudi koji boluju od epilepsije. Disbioza koja može nastati primjenom nekih antibiotika potencijalno ima vrlo negativne posljedice za CNS. Mnogi beta-laktamski antibiotici povezani su s povećanom frekvencijom napadaja (Esposito i sur. 2017) što se ne poklapa sa rezultatima koje su dobili Braakman i van Ingen jer u tu skupinu antibiotika spadaju i derivati penicilina koji su potencijalno zaustavili napadaje četiri od šest ispitanika u već spomenutom istraživanju.

Postoje mnogi znakovi koji upućuju na potencijalno djelovanje antibiotika na epilepsiju ali konkretni dokazi još nisu uspostavljeni. Ni u jednom istraživanju nije uspoređen sastav crijevne mikrobiote prije i nakon primjene antibiotika pa je točan utjecaj antibiotika još nepoznat.

Potrebno je provesti detaljnije istražvanje da bi se ovi mehanizmi bolje razumjeli i potencijalno primjenili u medicini.

5.2 Probiotici

Probiotici su, po definiciji, „živi mikroorganizmi koji, kada se uzimaju u adekvatnim količinama, imaju dobar utjecaj po zdravlje domaćina" (Hill i sur. 2014). Utjecaj probiotika na epilepsiju je dosta slabije istražen od utjecaja antibiotika i jako malo radova je objavljeno na temu.

Najkorisnije istraživanje do danas proveli su Gomez-Eguílaz i sur. 2018. godine. U svom istraživanju imali su 45 pacijenata koji su bolovali od DRE. Pacijentima su kroz period od 4 mjeseca davali probiotike i promatrali imaju li takvi dodaci prehrani utjecaj na učestalost napadaja. Probiotski dodaci su sadržavali šest vrsta roda *Lactobacillus* (*L. acidophilus, L. plantarum, L. casei, L. helveticus, L. brevis* i *L. lactis*), *Bifidobacterium lactis* i *Streptococcus salivarius.* Nakon 4 mjeseca prijavljeno je da se kod 28,9% pacijenata (njih 13) učestalost napadaja smanjila za 50% ili više. Nažalost, kod 49,8% pacijenata (njih 22) ovakav tretman nije pokazao nikakvu promjenu.

Probiotici kao način ublažavanja učestalosti napadaja svakako su dobra opcija. Tretman ne djeluje pri svakoj uporabi, ali nema negativnih utjecaja ni rizika po zdravlje. Većina pacijenata iz prijašnjeg istraživanja prijavilo je da im je kvaliteta života poboljšana probioticima, čak i ako tretman nije djelovao na epilepsiju.

5.3 Keto Dijeta

Ketogena ili keto dijeta (KD) je nefarmakološka terapeutska intervencija koja se koristi za tretiranje epilepsije još od 1920-ih (Peterman 1924). Karakteristike dijete su unos većih količina masti i ograničen unos ugljikohidrata u tijelo. Unos proteina također je ograničen, ali dovoljan za pravilno funkcioniranje tijela. Važno je da se kroz prehranu unosi dva do četiri puta više masti od proteina i ugljikohidrata zajedno.

Takva prehrana inducira stanje ketoze. To je stanje povećane razine ketonskih tijela (beta-hidroksibutirata, acetoacetata i acetona) u krvi koje jetra proizvodi metabolizmom masti. Ketoni tijelu služe kao alternativni izvor energije za proizvodnju ATP-a. Takvo stanje može imati razne biokemijske, metaboličke i hormonalne promjene koje mogu smanjiti učestalost napadaja (Dahlin i Prast-Nielsen 2019). Još nije poznato zašto KD kod nekih pacijenata djeluje, a kod drugih ne.

Postoje teorije o točnom mehanizmu preko kojeg KD djeluje na napadaje. Vrlo je vjerojatno da KD utječe na mozak na više načina i preko više različitih puteva te da utjecaj znatno varira ovisno o vrsti epilepsije (Ułamek-Kozioł i sur. 2019). Neke teorije predlažu da KD znatno utječe na mitohondrijsku biogenezu, redukciju reaktivnih vrsta kisika, porast sinteze GABA-e i aktivaciju moždanih receptora za adenozin. Spominje se i postojanje direktnog utjecaja nezasićenih višemasnih kiselina na rad ionskih kanala i neurotransmitera. (Schoeler i sur. 2013).

Xie i sur. su u svom istraživanju iz 2017. godine analizirali sastav crijevne mikrobiote 14 pacijenata, male djece, koji su bolovali od epilepsije i kontrolne skupine od 30 zdrave djece. Sastav crijeva analiziran je prije početka i nakon tjedan dana terapije KD-om. Prije terapije primjećene su razlike u sastavu mikrobiote između pacijenata i kontrolne skupine, specifično u brojnosti rodova *Bacteroides, Cronobacter, Provotella, Erysipelatoclostridium* i *Bifidobacterium* što ukazuje na disbiozu kod pacijenata. Nakon tjedan dana zabilježen je pad učestalosti napadaja za 50% ili više kod čak 64% pacijenata (njih 9). Razlike u sastavu mikrobiote su se također smanjile. Najveća razlika zabilježena je kod roda *Cronobacter* koji je prije terapije bio najdominantniji rod u mikrobioti pacijenata (23,3%). Nakon tjedan dana terapije brojnost roda se naglo smanjila za više od pola (10,4%). Ovaj rod uopće nije bio prisutan u mikrobioti kontrolne skupine. Zabilježen je i porast brojnosti kod rodova *Bifidobacterium, Bacteroides,* i *Prevotella.* Iako promjena kod pacijenata ukazuje odmak od disbioze i pomak prema zdravijoj mikrobioti, ona nije statistički značajna i još je postojala značajna razlika od potpuno zdrave mikrobiote kontrolne skupine.

U još jednom sličnom istraživanju, dvanaestero djece koja boluju od epilepsije stavljeno je na terapiju KD-om. Fekalna mikrobiota sekvencirana je prije početka terapije i nakon 3 mjeseca. Smanjenje učestalosti napadaja za 50% ili više je zabilježeno kod pet od dvanaest djece.

Nakon 3 mjeseca zabilježen je pad brojnosti koljena Actinobacteria, rodova *Dialister* i *Bifidobacteria* i vrste *Eubacterium rectale*. Zabilježen je i porast brojnosti vrste *Escherichia coli*. Autor je u radu izrazio zabrinutost oko potencijalne štete koju KD može imati po ljudsko zdravlje smanjujući brojnosti zdravih bakterija koje konzumiraju vlakna u probavnom sustavu (Lindefeldt i sur. 2019).

5.4 Transplantacija

Postoji samo jedan slučaj koji ukazuje na potencijalnu ulogu FMT u suzbijanju napadaja. Na 22-godišnjakinji je provedena FMT u svrhu liječenja Crohnove bolesti. Pacijentica je bolovala od epilepsije i imala je 17 godina dugu povijest napadaja. Nakon uspješne transplantacije pacijentcia više nije imala nijedan napadaj unutar sljedećih 20 mjeseci unatoč prestanku terapije AED-ima (He i sur. 2017). Trenutno se provode klinička istraživanja zasnovana na ovom slučaju i rezultati se očekuju krajem 2022. godine (ClinicalTrials, NCT02889627, 2022).

6. Antiepileptici i crijevna mikrobiota

O utjecaju AED na crijevnu mikrobiotu ne zna se mnogo. Zimmerman i sur. su 2019. godine zabilježili da crijevni mikrobi mogu metabolizirati klonazepam, jedan od najjačih AED, što može dovesti do stvaranja toksičnih spojeva u tijelu. AED karbamazepin i lamotrigin mogu imati citotoksično djelovanje na epitelne stanice crijeva i inhibirati rast određenih bakterijskih sojeva. Zabilježeno je i da karbamazepin može promovirati rast nekih bakterijskih vrsta kao što su *Staphylococcus caprae*, *Dorea longicatena*, *E. coli* i *Klebsiella aerogenes* (Zehra i sur. 2022).

Istraživanje provedeno na miševima natrijevim valproatom je također dalo zanimljive rezultate. Ako su majke bile tretirane natrijevim valproatom, koji se može koristiti u antiepileptičke svrhe, potomci su imali drugačije crijevne mikrobiote od kontrolne skupine. Analizom fekalne mikrobiote potomaka zabilježeno je da imaju snižene razine bakterija koljena Firmicutes i povišene razine koljena Bacteroidetes (Sgritta i sur. 2019).

Ova saznanja dovode u pitanje potrebu kontrole stanja mikrobiote pomoću probiotika ili antibiotika u kombinaciji sa AED. U svakom slučaju, potrebno je provesti više istraživanja na ovu temu kako bi se dobila puna slika i potencijalno poboljšala kvaliteta života osoba oboljelih od epilepsije.

7. Zaključak

Epilepsija je bolest koju je jako teško istraživati i to iz više razloga. Postoje mnogi potencijalni izvori bolesti kao što su traume, infekcije, intoksikacije, genetske predispozicije i razni drugi pa sama etiologija bolesti u većini slučajeva nije poznata. Jako je teško odrediti i točnu vrstu bolesti što, po nekim saznanjima, može igrati ulogu u odabiru ispravne terapije. U oko 30% slučajeva standardna terapija primjenom AED neće uroditi plodom pa se pacijenti moraju okrenuti alternativnim terapijama poput operacija, stimulacija živca vagus ili keto dijete. Novija istraživanja su pokazala kako disbioza također može igrati ulogu u nastajanju napadaja. Postoji mogućnost da disbioza ima različit utjecaj ovisno o vrsti epilepsije. U tom slučaju, potrebno je bolje razumijeti etiologiju bolesti kako bi se ona mogla bolje istraživati i tretirati.

Ako se disbioza u budućnosti potvrdi kao moguć izvor epilepsije, to otvara vrata novim potencijalnim terapijama kojima je cilj alteracija crijevne mikrobiote uspostavljanjem eubioze. To se može postići antibioticima, probioticima, promjenama u prehrani, fekalnom transplantacijom ili čak terapijom fagima. Takva terapija bi najvjerojatnije utjecala na smirenje napadaja putem živca vagus. Stimulacija živca vagus je široko priznata alternativna terapija za epilepsiju i smirenje napadaja. Također je poznato i da živac vagus, kao dio MBGA, reagira na promjene u sastavu crijevne mikrobiote i predstavlja direktnu vezu crijeva i mozga.

Keto dijeta je još jedna često korištena alternativna terapija za DRE. Potrebno je bolje razumijevanje točnih mehanizama preko kojih ovakva prehrana ima utjecaj na učestalost napadaja kao posljedicu promjene sastava mikrobiote. Nova saznanja u području djelovanja keto dijete bi uvelike pomogla u razumijevanju veze ljudske mikrobiote i epilepsije.

Primjena probiotika i antibiotika u svrhu liječenja epilepsije je još uvijek slabo istraženo područje. Ova istraživanja su se suočila sa mnogim izazovima koji su rezultirali u nedosljednim rezultatima i statistički nepodržanim saznanjima. Jedan od tih izazova su premale skupine

uzoraka. U budućim istraživanjima potrebno je uključiti više ispitanika kojima će se analizirati kompletan mikrobiom da bi se uočile sve razlike u odnosu na zdravu kontrolnu skupinu. Također je potrebno paziti na varijante kao što su dob, prehrana i unos antibiotika, kako bi se otklonile razlike u mikrobioti koje nemaju veze s epilepsijom. U budućnosti veću pozornost treba obratiti i na novootkrivene potencijalne biomarkere za epilepsiju koji bi uvelike mogli olakšati ovakva istraživanja. Boljim, standardiziranim pristupom istraživanju potencijalnih alternativnih terapija za epilepsiju putem alteracije crijevne mikrobiote može se pomoći milijunima osoba diljem svijeta koji trenutno boluju od ove bolesti.

8. Literatura

Babic T., Browning K. N. (2014) The role of vagal neurocircuits in the regulation of nausea and vomiting. European journal of pharmacology 722: 38-47.

Bassis C. M., Young V. B., Schmidt T. M. (2013) Methods for Characterizing Microbial Communities Associated With the Human Body. U: Fredricks D. N. (ur.) The Human Microbiota: How Microbial Communities Affect Health and Disease. Hoboken ,John Wiley & Sons, Inc., str. 51-74.

Binnie, C. D. (2000). Vagus nerve stimulation for epilepsy: a review. Seizure 9: 161-169.

Braakman H. M. H., van Ingen J. (2018) Can epilepsy be treated by antibiotics? Journal of neurology 265(8): 1934-1936.

Camara R. J., Ziegler R., Begre S., Schoepfer A. M., von Kanel R. (2009) The role of psychological stress in inflammatory bowel disease: quality assessment of methods of 18 prospective studies and suggestions for future research. Digestion 80: 129-139.

Cani, P. D., Knauf, C., (2016) How gut microbes talk to organs: The role of endocrine and nervous routes. Molecular metabolism 5: 743-752.

Chatzikonstantinou S., Gioula G., Kimiskidis V. K., McKenna J., Mavroudis I., Kazis D. (2021) The gut microbiome in drug-resistant epilepsy. Epilepsia open 6(1): 28-37.

Collins S. M., Kassam Z., Bercik P. (2013) The adoptive transfer of behavioral phenotype via the intestinal microbiota: experimental evidence and clinical implications. Current opinion in microbiology 16: 240-245.

Costa M., Glise H., Sjodahl R. (2000) The enteric nervous system in health and disease. Gut. 2000;47 (supp 4):iv1.

Cryan J. F., O'Mahony S. M. (2011) The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. Neurogastroenterology and motility: the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society 23: 187-192.

Dahlin M., Prast-Nielsen S. (2019) The gut microbiome and epilepsy. EbioMedicine 44: 741-746.

El Aidy S., Dinan T. G., Cryan J. F. (2015) Gut microbiota: the conductor in the orchestra of immune–neuroendocrine communication. Clinical therapeutics 37: 954-967.

Esposito S., Canevini M. P., Principi N. (2017) Complications associated with antibiotic administration: neurological adverse events and interference with antiepileptic drugs. International journal of antimicrobial agents 50(1): 1-8.

Fisher R. S., Acevedo C., Arzimanoglou A., Bogacz A., Cross J. H., Elger C. i sur. (2014) ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia 55(4): 475-482.

Furness J. B., Callaghan B. P., Rivera L. R., Cho H.-J. (2014) The enteric nervous system and gastrointestinal innervation: integrated local and central control. U: Lyte M., Cryan C. F. (ur.) Microbial Endocrinology: The Microbiota-Gut-Brain Axis in Health and Disease Advances in Experimental Medicine and Biology. New York, Springer, str. 39-71.

Gareau M. G., Wine E., Rodrigues D. M., i sur. (2011) Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice. Gut 60(3): 307-317.

Gomez-Eguílaz M., Ramon-Trapero J. L., Perez-Martínez L., Blanco J. R. (2018) The beneficial effect of probiotics as a supplementary treatment in drug-resistant epilepsy: a pilot study. Beneficial Microbes 9(6): 875-881.

Grenham S., Clarke G., Cryan J. F., Dinan T. G. (2011) Brain-gut-microbe communication in health and disease. Frontiers in physiology 2: 94.

He Z., Cui B.-T., Zhang T., Li P., Long C.-Y., Ji G.-Z. i sur. (2017) Fecal microbiota transplantation cured epilepsy in a case with Crohn's disease: the first report. World journal of gastroenterology 23(19): 3565-3568.

Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G. R., Merenstein D. J., Pot B. i sur. (2014) Expert consensus document: the international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nature reviews gastroenterology & hepatology 11(8): 506-514.

Ilhan Z. E., Brochard V., Lapaque N., Auvin S., Lepage P. (2022) Exposure to anti-seizure medications impact growth of gut bacterial species and subsequent host response. Neurobiology of disease 167: 105664.

Iyer L. M., Aravind L., Coon S. L., Klein D. C., Koonin E. V. (2004) Evolution of cell-cell signaling in animals: did late horizontal gene transfer from bacteria have a role? Trends in Genetics: TIG 20: 292-299.

Jangi S., Gandhi R., Cox L. M., Li N., von Glehn F., Yan R., i sur. Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis. Nature communications 28(7): 12015.

Jiang C., Li G., Huang P., Liu Z., Zhao B. (2017) The gut microbiota and Alzheimer's disease. Journal of Alzheimers disease: JAD 58(1): 1-15.

Kimura I., Inoue D., Maeda T. i sur. (2011) Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41). Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 108: 8030-8035.

Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A. T., Brodie M. J., Allen Hauser W., Mathern G. i sur. (2010) Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia 51: 1069-1077.

Lee K., Kim N., Shim J. O., Kim G.-H. (2021) Gut Bacterial Dysbiosis in Children with Intractable Epilepsy. Journal of Clinical Medicine 10(1): 5.

Li J., Jia H., Cai X. i sur. (2014) An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. Nature Biotechnology 32(8): 834-841.

Lin H., Guo Q., Wen Z. i sur. (2021) The multiple effects of fecal microbiota transplantation on diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D) patients with anxiety and depression behaviors. Microbial cell factories 20: 233.

Lindefeldt M., Eng A., Darban H., Bjerkner A., Zetterstrom C. K., Allander T. i sur. (2019) The ketogenic diet influences taxonomic and functional composition of the gut microbiota in children with severe epilepsy. NPJ biofilms and microbiomes 23(5): 5.

Lynch S. V., Pedersen O. (2016) The human intestinal microbiome in health and disease. The New England journal of medicine 375(24): 2369-2379.

Maxwell P. R., Rink E., Kumar D. i sur. (2002) Antibiotics increase functional abdominal symptoms. The American journal of gastroenterology 97: 104-108.

Mejía-Granados D. M., Villasana-Salazar B., Lozano-García L., Cavalheiro E. A., Striano P. (2021) Gut-microbiota-directed strategies to treat epilepsy: clinical and experimental evidence. Seizure 90: 80-92.

Mulle J. G., Sharp W. G., Cubells J. F. (2013) The gut microbiome: a new frontier in autism research. Current psychiatry reports 15(2): 337.

Olejniczak P. W., England J. D., Carey M. E. (2000): The effects of vagus nerve stimulation upon eeg as recorded from occipital subdural electrodes in a human case, Louisiana State University Medical Center, Departments of Neurology and Neurosurgery, New Orleans.

Parashar A., Udayabanu M. (2017) Gut microbiota: Implications in Parkinson's disease. Parkinsonism & related disorders 7(38): 1-7.

Peterman M. G. (1924) The ketogenic diet in the treatment of epilepsy: A preliminary report. American journal of diseases of children 28(1): 28-33.

Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M., Burgdorf K. S., Manichanh C., i sur. (2010) A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. Nature 464(7285): 59-65.

Rinninella E., Raoul P., Cintoni M. i sur. (2019) What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. Microorganisms 7(1): 14.

Rosas-Ballina M., Olofsson P. S., Ochani M., Valdés-Ferrer S. I., Levine Y. A., Reardon C. i sur. (2011) Acetylcholine-synthesizing T cells relay neural signals in a vagus nerve circuit. Science 334: 98-101.

Scheffer I. E., Berkovic S., Capovilla G., Connolly M. B., French J., Guilhoto L. i sur. (2017) ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE commission for classification and terminology. Epilepsia 58(4): 512-521.

Schoeler N. E., Cross J. H., Sander J. W., Sisodiya S. M. (2013) Can we predict a favourable response to ketogenic diet therapies for drug-resistant epilepsy? Epilepsy research 106(1–2): 1-16.

Schwille-Kiuntke J., Enck P., Zendler C. i sur. (2011) Postinfectious irritable bowel syndrome: follow-up of a patient cohort of confirmed cases of bacterial infection with *Salmonella* or *Campylobacter*. Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society 23: e479-e488.

Sgritta M., Dooling S. W., Buffington S. A. i sur. (2019) Mechanisms Underlying Microbial-Mediated Changes in Social Behavior in Mouse Models of Autism Spectrum Disorder. Neuron 101(2): 246-259

Shorvon S. D. (2011), The etiologic classification of epilepsy. Epilepsia, 52: 1052-1057.

Sudo N., Chida Y., Aiba Y. i sur. (2004) Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitaryadrenal system for stress response in mice. The journal of physiology 558(Pt 1): 263-275.

Ułamek-Kozioł M., Czuczwar S. J., Januszewski S., Pluta R. (2019) Ketogenic diet and epilepsy. Nutrients 11(10): 2510.

Vuong H. E., Yano J. M., Fung T. C., Hsiao E. Y. (2017) The microbiome and host behavior. Annual review of neuroscience 40: 21-49.

World Health Organisation (2022) Epilepsy. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy (Pristupljeno 11. 8. 2022).

Xie G., Zhou Q., Qiu C.-Z., Dai W.-K,. Wang H.-P., Li Y.-H. i sur. (2017) Ketogenic diet poses a significant effect on imbalanced gut microbiota in infants with refractory epilepsy. World journal of gastroenterology 23(33): 6164–6171.

Zhang F. Fecal Microbiota Transplantation for Epilepsy. ClinicalTrials.gov identifier: NCT02889627. Ažurirano 31. 1. 2022. Pristupljeno 22. 8. 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02889627

Zimmermann M., Zimmermann-Kogadeeva M., Wegmann R., Goodman A. L. (2019) Separating host and microbiome contributions to drug pharmacokinetics and toxicity. Science 363(6427): eaat9931.

9. Životopis

Rođen sam 02.08.2000. godine u Dubrovniku. Završio sam Osnovnu školu Lapad i Osnovnu glazbenu školu Luke Sorkočevića u Dubrovniku 2015. godine. Te iste godine upisao sam prirodoslovno-matematički smjer u Gimnaziji Dubrovnik i Srednju umjetničku školu Luke Sorkočevića. Godine 2019. maturirao sam u Gimnaziji Dubrovnik i Umjetničkoj školi Luke Sorkočevića. Iste sam se godine preselio u Zagreb i upisao Preddiplomski sveučilišni studij Biologija na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu. Osim hrvatskog koji mi je materinji jezik, tečno govorim i pišem engleski jezik.