

# 24. Tjedan Mozga

Brain awareness week

10.-16.3.2025.

**Dječji mozak u digitalno doba**  
**Neuroetika**  
**Mozak gluhih i slijepih osoba**



[www.hdn.hr](http://www.hdn.hr)

Simpozij **NOVIJE SPOZNAJE U ISTRAŽIVANJU MOZGA**

**četvrtak 13. ožujka 2025.**

Dvorana Knjižnice HAZU, Strossmayer trg 14, Zagreb

**Znanstveni odbor – Redoviti članovi Razreda za medicinske znanosti HAZU:**

Željko Cvetnić, Ivo Čikeš, Dragan Dekaris, Vida Demarin, Bojan Jelaković, Vjekoslav Jerolimov, Željko Kaštelan, Ivica Kostović, Zvonko Kusić, Josip Madić, Dražen Matičić, Davor Miličić, Marko Pećina, Željko Reiner, Miroslav Samaržija, Mirna Šitum, Slobodan Vukičević

**Organizatori:** Razred za medicinske znanosti HAZU (Odbor za neuroznanost i bolesti mozga), Međunarodni institut za zdravlje mozga, Hrvatsko društvo za neuroznanost, Hrvatski institut za istraživanje mozga Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

## Program

09.00-09.15 Pozdravna riječ, akademik Velimir Neidhardt, predsjednik HAZU

akademkinja Vida Demarin, tajnica Razreda za medicinske znanosti

09.15-09.30 Uvodna riječ, akademik Ivica Kostović, predsjednik Odbora za neuroznanost i bolesti mozga

### I. Neurobiološka osnova kognitivnih funkcija

09.30-09.50 prof.dr.sc. Mario Vukšić: **Konceptualni neuroni**

09.50-10.10 akademik Ivica Kostović: **Prenatalni razvoj sinapsa i modulatornih sustava u moždanoj kori mozga fetusa čovjeka**

10.10-10.20 prof.dr.sc. Zdravko Petanjek: **Nove spoznaje o neurobiološkim promjenama u adolescenciji**

10.20-10.40 prof.dr.sc. Milan Radoš, prof.dr.sc. Marko Radoš, doc.dr.sc. Jelena Božek: **Funkcionalno oslikavanje asocijativnih područja moždane kore**

10.40-11.20 Rasprava

11.20-12.00 Pauza za osvježenje

### II. Regulacija gena i genetski molekularni mehanizmi i njihove abnormalnosti u neurološkim i duševnim poremećajima

12.00-12.10 prof.dr.sc. Nataša Jovanov Milošević: **Uloga ECM u nastanku razvojnih poremećaja mozga: genetska osnova**

12.10-12.20 dr.sc. Martina Rinčić: **Human-specifična genetika: nove spoznaje i mogućnosti istraživanja molekularne osnove neurorazvojnih bolesti**

12.20-12.30 prof.dr.sc. Marija Heffer: **Slikovna spektrometrija masa - prozor u molekularnu raznolikost mozga**

12.30-12.40 prof.dr.sc. Nives Pećina Šlaus: **Abnormalne putanje genetskih mehanizama kod nastanka tumora mozga**

12.40-13.00 prof.dr.sc. Dean Nižetić, prof.dr.sc. Srećko Gajović, prof.dr.sc. Dinko Mitrečić, doc.dr.sc. Ivan Alić: **Cerebralni organoidi omogućavaju proučavanja na živim ljudskim surogatima moždanog tkiva, specifičnima za donora/bolesnika, u dugotrajnim *in vitro* pokusima**

13.00-13.10 prof.dr.sc. Fran Borovečki: **Nove spoznaje o genetskoj osnovi neurodegenerativnih bolesti**

13.10-13.30 prof.dr.sc. Goran Šimić: **Promjene regulacije gena u starenju mozga**

13.30-14.00 Pauza za osvježenje

### **III. Nove mogućnosti liječenja neuroloških i duševnih bolesti**

14.00-14.20 prof.dr.sc. Nenad Bogdanović: **Nove mogućnosti terapije demencije**

14.20-14.40 akademkinja Vida Demarin i doc.dr.sc. Hrvoje Budinčević: **Novosti u prevenciji i tretmanu moždanog udara**

14.40-14.50 dr.sc. Ivana Kern i doc.dr.sc. Ana Katušić: **Habilitacija neurorazvojnih poremećaja motorike i uloga robotike**

14.50-15.00 prof.dr.sc. Darko Chudy, doc.dr.sc. Marina Raguž, prof.dr.sc. Vladimira Vuletić: **Duboka mozgovna stimulacija**

15.00-15.10 prof.dr.sc. Neven Henigsberg: **Uloga neurotehnologije u psihijatriji**

15.10-15.20 prof.dr.sc. Miro Jakovljević: **Kako povećati učinkovitost liječenja duševnih poremećaja?**

15.20-16.00 Rasprava i završna riječ

**Prijave za simpozij na linku: <https://www.info.hazu.hr/events/simpozij-novije-spoznaje-u-istrazivanju-mozga/>**

**SIMPOZIJ JE OTVOREN ZA SUDJELOVANJE I NE BODUJE SE OD STRANE HRVATSKE LIJEČNIČKE KOMORE**

**SVI SAŽETCI U PROŠIRENOM OBLIKU BIT ĆE OBJAVLJENI U ČASOPISU Rad HAZU.**

Predavači:

**prof.dr.sc. Mario Vukšić**

Hrvatski institut za istraživanje mozga, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

**akademik Ivica Kostović**

Hrvatski institut za istraživanje mozga, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Razred za medicinske znanosti HAZU

**prof.dr.sc. Zdravko Petanjek**

Zavod za anatomiju „Drago Perović“ i Hrvatski institut za istraživanje mozga, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

**prof.dr.sc. Marko Radoš**

Hrvatski institut za istraživanje mozga, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku neuroradiologiju, KBC Zagreb

**prof.dr.sc. Milan Radoš**

Hrvatski institut za istraživanje mozga, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku neuroradiologiju, KBC Zagreb

**doc.dr.sc. Jelena Božek**

Sveučilište u Zagrebu Fakultet elektrotehnike i računarstva

**prof.dr.sc. Nataša Jovanov Milošević**

Hrvatski institut za istraživanje mozga, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

**dr.sc. Martina Rinčić**

Hrvatski institut za istraživanje mozga, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

**prof.dr.sc. Marija Heffer**

Katedra za medicinsku biologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku

**prof.dr.sc. Nives Pečina-Šlaus**

Hrvatski institut za istraživanje mozga, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

**Dean Nižetić M.D., Ph.D.**

Professor of Cell and Molecular Biology, Blizard Institute, Barts and the London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London

**prof.dr.sc. Srećko Gajović**

Hrvatski institut za istraživanje mozga i Zavod za histologiju i embriologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

**prof.dr.sc. Dinko Mitrečić**

Hrvatski institut za istraživanje mozga i Zavod za histologiju i embriologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

**doc.dr.sc. Ivan Alić**

Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

**prof.dr.sc. Fran Borovečki**

Centar za translacijska i klinička istraživanja, Odjel za funkcionalnu genomiku, KBC Zagreb

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

**prof.dr.sc. Goran Šimić**

Hrvatski institut za istraživanje mozga, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

**prof.dr.sc. Nenad Bogdanović**

Professor in Geriatric Medicine, Senior Consultant

Karolinska University Hospital R94, Karolinska Institutet, NVS

**doc.dr.sc. Hrvoje Budinčević**

Klinika za neurologiju, Klinička bolnica „Sveti Duh“

**akademkinja Vida Demarin**

Međunarodni institut za zdravlje mozga

Razred za medicinske znanosti HAZU

**dr.sc. Ivana Kern, dr.med.**

Specijalna bolnica za zaštitu djece s neurorazvojnim i motoričkim smetnjama, Zagreb

**doc.dr.sc. Ana Katušić**

Edukacijsko-rehabilitacijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

**prof.dr.sc. Darko Chudy**

Zavod za neurokirurgiju, Klinička bolnica Dubrava

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

**doc.dr.sc. Marina Raguž**

Zavod za neurokirurgiju, Klinička bolnica Dubrava

Medicinski fakultet Hrvatskog katoličkog sveučilišta

**prof.dr.sc. Vladimira Vuletić**

Klinika za neurologiju KBC-a Rijeka

Katedra za neurologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

**prof.dr.sc. Neven Henigsberg**

Klinika za psihijatriju Vrapče

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

**prof.dr.sc. Miro Jakovljević**

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Hrvatski institut za istraživanja i edukaciju o mentalnom zdravlju

# KNJIŽICA SAŽETAKA

## BOOK OF ABSTRACT

- I. Neurobiološka osnova  
kognitivnih funkcija

prof.dr.sc. Mario Vukšić

### **Konceptualni neuroni**

Podaci dobiveni iz eksperimenata na životinjama kao i onih u bolesnika H.M. jasno su pokazali ključnu ulogu medijalnog sljepoočnog režnja (MTL) u stvaranju deklarativnog pamćenja, njenog konsolidiranja kao i procesa prisjećanja. Dok su brojni aspekti neuralnog kodiranja kao i prizivanja upamćenih informacija intenzivno istraživani, neuralni mehanizmi koji pretvaraju naše percepcije u pamćenje su uglavnom bili nepoznati. Nedavna snimanja bolesnika s neizlježivom epilepsijom s ugrađenim elektrodama pokazali su da neke živčane stanice u MTL mogu biti aktivirane ako podražaj predstavlja određeni koncept; bez obzira na njegovu modularnost. Primjerice, živčana stanica u ljudskom hipokampusu pokazivala je nevjerojatnu specifičnost u aktivaciji na sliku glumice *Jennifer Aniston*. Ova je stanica tako okidala na različite slike ove glumice, kao i na semantičku reprezentaciju koncepta, tj. na riječi njenog imena *JENNIFER ANISTON*. Nadalje, ova se živčana stanica mogla aktivirati ako bi podražaj dolazio iz nekog drugog osjetnog modaliteta, npr. kada se ime te glumice glasno izgovori. Ove su stoga stanice najprije nazvane *Jennifer Aniston* neuroni, a nešto kasnije i *konceptualni neuroni*. Uzimajući u obzir ulogu MTL-a u oblikovanju deklarativnog pamćenja, moglo bi se zaključiti da konceptualni neuroni zapravo kodiraju značenje podražaja za funkciju pamćenja. Osim toga, nedavne su studije pokazale da će se radno pamćenje vjerojatno pretvoriti u dugoročno pamćenje ako su istovremeno aktivni i konceptualni neuroni. U novije vrijeme neki se znanstvenici nadaju dokazati da su konceptualni neuroni specifično prisutni samo u čovjeka te da bi oni stoga mogli predstavljati ključnu kariku naše inteligencije.

prof.dr.sc. Mario Vukšić

### **Concept neurons**

Evidence from animal studies as well as patient H.M. have clearly demonstrated the key role of the medial temporal lobe (MTL) in the creation of the declarative memories, their consolidation and recall. While many aspects of neural coding and retrieval of mnemonic information have been extensively studied, the neuronal mechanisms that transform our perceptions into memories are mostly unknown. Recently, intracranial recordings in patients suffering from intractable epilepsy have shown that neurons in the MTL can be activated when presented with stimuli belonging to a specific concept, regardless of the modality. For example, a single neuron in the human hippocampus showed incredible specificity in its response to the actress *Jennifer Aniston*. This neuron responded to different images of the actress as well as to a semantic representation of the concept, i.e. to the letter string *JENNIFER ANISTON*. In addition, these neurons can be also activated when stimulus information is provided in other sensory modalities, for example when the name of the person is spoken out loud. For these reason, these neurons have been firstly named *Jennifer Aniston* neurons, and more recently *concept cells*. Considering the role of the MTL in the acquisition of the declarative memory, one can conclude that concept cells encode the meaning of a stimulus for memory functions. Furthermore, recent studies have revealed that working memories are likely to transform into long-term memory when concept cells are active. Meanwhile, some scientists are hoping to prove that these neurons are unique to humans representing perhaps a key component of our intelligence.

akademik Ivica Kostović

## **Prenatalni razvoj sinapsa i modulatornih sustava u moždanoj kori mozga fetusa čovjeka**

Ključne riječi: Sinapsa, prenatalni razvitka korteksa, presinaptičkih elementi, sinaptički odjeljci

Nove spoznaje o strukturi, funkciji i modulaciji sinapsa odnose se na mehanizme presinaptičke fuzije mjehurića (Sudhof and Malenka, 2008), dinamičku narav plastičnosti sinapsa, trans-sinaptičke interakcije, nanoskopsku organizaciju strukture sinapsa (Yang and Annaert 2021), evoluciju neuromodulacije (Galvin et al. 2018) i specifičnosti kortikalnih sinapsa u čovjeka (Christopoulou and Charrier 2024) u obliku sastava postsinaptičke „skele“ uvjetovane post-translacijskom regulacijom postsinaptičkih proteina (nekoliko stotina!) i konačno, karakterističnom dugotrajnom sinaptogenezom, posebnim tempom i maturacijom tijekom života.

U ovoj prezentaciji je posebni naglasak na razvoju i razmještanju sinapsa tijekom prenatalnog razvitka moždane kore čovjeka. Potvrđeno je (Kostović 2024) da se tipične kemijske sinapse pojavljuju tijekom ranog fetalnog života i pokazuju dosljedan odnos s laminarnim odjeljcima i distribucijom distalnih dendrita piramidalnih neurona, kao i prolaznih neurona subplate odjeljka i marginalne zone. Nasuprot očekivanjima eksperimentalnih istraživača, nisu pronađene tipične električne sinapse – gap junctions, tijekom prenatalne sinaptogeneze. Potvrđeno je da rani presinaptički elementi pripadaju evolucijski novim, naprednim kolinergičkim sustavima, koji stvaraju sinaptički ulaz zajedno s talamičkim aksonima. Evolucijski očuvani „stari“ monoaminergički aksoni stižu u sinaptičke slojeve tijekom istog ranog fetalnog razdoblja, a urastaju u osnovu cerebralnih mjehurića, nešto ranije tijekom embrionalnog razdoblja. Unutar sinaptičkih slojeva monoaminergički aksoni mogu otpuštati transmitere i nesinaptičkim mehanizmima. Novi rezultati su u skladu s konceptom produženog razdoblja i specifičnog tempa kortikalne sinaptogeneze tijekom života u čovjeka. Zaključno, nedavno otkrivene humane specifičnosti genetske regulacije presinaptičkih i postsinaptičkih molekularnih struktura prisutne su već u ranom fetalnom životu.

1. Südhof TC, Malenka RC. Understanding synapses: past, present, and future. *Neuron*. 2008 Nov 6;60(3):469-76. doi: 10.1016/j.neuron.2008.10.011. PMID: 18995821; PMCID: PMC3243741.
2. Yang X, Annaert W. The Nanoscopic Organization of Synapse Structures: A Common Basis for Cell Communication. *Membranes (Basel)*. 2021 Mar 30;11(4):248. doi: 10.3390/membranes11040248. PMID: 33808285; PMCID: PMC8065904.
3. Galvin VC, Arnsten AFT, Wang M. Evolution in Neuromodulation-The Differential Roles of Acetylcholine in Higher Order Association vs. Primary Visual Cortices. *Front Neural Circuits*. 2018 Aug 28;12:67. doi: 10.3389/fncir.2018.00067. PMID: 30210306; PMCID: PMC6121028.
4. Christopoulou E, Charrier C. Molecular mechanisms of the specialization of human synapses in the neocortex. *Curr Opin Genet Dev*. 2024 Dec;89:102258. doi: 10.1016/j.gde.2024.102258. Epub 2024 Sep 9. PMID: 39255688.
5. Kostović I. Development of the basic architecture of neocortical circuitry in the human fetus as revealed by the coupling spatiotemporal pattern of synaptogenesis along with microstructure and macroscale in vivo MR imaging. *Brain Struct Funct*. 2024 Dec;229(9):2339-2367. doi: 10.1007/s00429-024-02838-9. Epub 2024 Aug 5. PMID: 39102068; PMCID: PMC11612014.



Ivica Kostović, *Professor Emeritus*

## **Prenatal development of synapses and modulatory systems in the cerebral cortex of the human fetal brain**

Keywords: synapse, prenatal cortical development, presynaptic elements, synaptic compartments

New data on structure, function and modulation of synapses are related to mechanisms of presynaptic vesicle fusion (Sudhof and Malenka, 2008), dynamic nature of synapse plasticity, trans-synaptic interactions, nanoscopic organization of synapse structure (Yang and Annaert, 2021), evolution of neuromodulation (Galvin et al. 2018) and specificity of cortical synapses in humans (Christopoulou and Charrier 2024) in terms of assembly of postsynaptic scaffold via post-translational regulation of postsynaptic proteins (several hundred!) and finally, prolonged synaptogenesis, with specific tempo and maturation during life.

In this presentation I am focused on development and distribution of synapses during prenatal development of the human cortex. The results confirm (Kostovic 2024) that typical chemical synapses emerge during early fetal life and show consistent laminar compartmental relationship with distribution of distal dendrites of pyramidal neurons and transient neurons of the subplate and marginal zone. Contrary to the prediction of experimental investigators, typical electrical gap junctions were not found during prenatal synaptogenesis. It was also found that early presynaptic elements belong to the evolutionary new, advanced cholinergic systems, which make synaptic input together with thalamic axons. Evolutionary conserved monoaminergic axons arrive in synaptic strata during the same period and grow in cerebral anlage even earlier, that is during embryonic period. Within the synaptic strata monoaminergic axons may release transmitters non-synaptically. These new results are in accordance with the concept of protracted period and specific tempo of life-long cortical synaptogenesis in humans. We conclude that recently discovered specifically human genetic regulation of presynaptic and postsynaptic molecular structure is already present during the early human fetal life.

1. Südhof TC, Malenka RC. Understanding synapses: past, present, and future. *Neuron*. 2008 Nov 6;60(3):469-76. doi: 10.1016/j.neuron.2008.10.011. PMID: 18995821; PMCID: PMC3243741.
2. Yang X, Annaert W. The Nanoscopic Organization of Synapse Structures: A Common Basis for Cell Communication. *Membranes (Basel)*. 2021 Mar 30;11(4):248. doi: 10.3390/membranes11040248. PMID: 33808285; PMCID: PMC8065904.
3. Galvin VC, Arnsten AFT, Wang M. Evolution in Neuromodulation-The Differential Roles of Acetylcholine in Higher Order Association vs. Primary Visual Cortices. *Front Neural Circuits*. 2018 Aug 28;12:67. doi: 10.3389/fncir.2018.00067. PMID: 30210306; PMCID: PMC6121028.
4. Christopoulou E, Charrier C. Molecular mechanisms of the specialization of human synapses in the neocortex. *Curr Opin Genet Dev*. 2024 Dec;89:102258. doi: 10.1016/j.gde.2024.102258. Epub 2024 Sep 9. PMID: 39255688.
5. Kostović I. Development of the basic architecture of neocortical circuitry in the human fetus as revealed by the coupling spatiotemporal pattern of synaptogenesis along with microstructure and macroscale in vivo MR imaging. *Brain Struct Funct*. 2024 Dec;229(9):2339-2367. doi: 10.1007/s00429-024-02838-9. Epub 2024 Aug 5. PMID: 39102068; PMCID: PMC11612014.

Zdravko Petanjek, Ana Hladnik, Marina Čavka, Maura Zanze Beader

*Sveučilište u Zagrebu Medicinski fakultet, Katedra za anatomiju i kliničku anatomiju & Hrvatski institut za istraživanje mozga*

### **Novo spoznaje o neurobiološkim promjenama u adolescenciji**

Adolescencija je razvojno razdoblje između djetinjstva i odrasle dobi, u kojem dolazi do intenzivnog tjelesnog razvoja te velikih promjena u obiteljskoj i društvenoj ulozi pojedinca. Tijekom prošlog stoljeća došlo je do dramatičnih promjena u tjelesnom razvoju i psiho-socijalnim ulogama koje pojedinci moraju preuzeti, otvarajući pitanje treba li adolescenciju i dalje definirati kao razdoblje od 12. do 18. godine života. Odgođeno vrijeme osamostaljivanja, vidljivo kroz produžetak obrazovanja, kasnije stupanje u brak i kasnije roditeljstvo, upućuje na to da prijelazno razdoblje od djetinjstva do odrasle dobi obuhvaća značajno duži dio životnog vijeka nego ikad prije.

Zanimljivo je da su neurobiološki podaci u skladu s prijedlogom da se za razdoblje adolescencije definira duži vremenski okvir. Nedavne morfološke studije pokazale su da se prekomjerna produkcija sinapsi kao i razvojna reorganizacija koja uključuje značajnu eliminaciju sinapsi na dendritičkim trnovima, nastavljaju duboko u treće desetljeće života prije nego što se broj stabilizira na razini odrasle osobe. Studija proteomskog mapiranja razvoja sinapsi analizirala je promjene u više od 1000 proteina koji su vezani uz postsinaptičko zgusnuće (PSD), obuhvaćajući razdoblje od sredine gestacije do mlade odrasle dobi. Uspoređujući neokorteks čovjeka, makaki majmuna i miša, vidljivo je da se kod čovjeka promjene PSD-a zbivaju dva do tri puta sporije od onih u drugim vrsta, uglavnom zbog veće količine RhoGEF proteina u tirkiznom modulu. Utvrđeno je da prekomjerna ekspresija RhoGEF-a povećava gustoću dendritičkih trnova i odgađa maturaciju sinapsi. Tirkizni modul povezan je sa sinaptičkom plastičnošću, kognitivnim kapacitetima i pojavom neuropsihijatrijskih poremećaja.

Može se zaključiti da je produljenje stadija reorganizacije kortikalnih neuronskih krugova specifično za čovjeka. Produženi razvojni prozor za reorganizaciju neokortikalne neuralne mreže ukazuje na povećani značaj okolišnih čimbenika na razvoj kognitivnih i emocionalnih kapaciteta što potencijalno doprinosi pojavi neuropsihijatrijskih poremećaja s kasnim početkom specifičnih za čovjeka.

Ovaj rad je financirala Hrvatska zaklada za znanost projektom HRZZ-IP-10-2022-8943 (Specifičnosti razvoja kortikalnih interneurona u prefrontalnom korteksu čovjeka tijekom fetalnog razvoja i prve godine života – uloga u nastanku shizofrenije i autizma)

Zdravko Petanjek, Ana Hladnik, Marina Čavka, Maura Zanze Bader

*University of Zagreb School of Medicine, Department of Anatomy and Clinical Anatomy & Croatian Institute for Brain Research*

### **New perspectives on neurobiological changes through adolescence**

Adolescence is the phase of life that bridges childhood and adulthood, encompassing elements of physical changes and major social role transitions. Over the past century, both aspects have undergone dramatic changes, raising the question of whether adolescence should still be defined as the period between ages 12 and 18. Delayed timing of role transitions - such as completion of education, marriage, and parenthood suggest that the transition period from childhood to adulthood now spans a significantly longer portion of the life course than ever before.

Interestingly, neurobiological data aligns with proposal to extend the timeframe of adolescence. Recent morphological studies revealed that synaptic overproduction and developmental remodeling, including substantial elimination of synaptic spines, continue deeply into the third decade of life before stabilizing at adult level. A study performing cross-species proteomic mapping of synapse development tracked the changes of more than 1,000 postsynaptic density (PSD) proteins from midgestation to young adulthood comparing the human, macaque and mouse neocortex. The results showed that human PSDs develop two to three times more slowly than those of other species, largely due to a higher abundance of RhoGEF proteins in the turquoise module. Overexpression of RhoGEFs was found to increase spine density and delay synapse maturation. Turquoise module is associated with synaptic plasticity, human cognitive function and neuropsychiatric disorders.

Taken together, these findings suggest that the prolonged phase of cortical neuronal circuitry reorganization is human specific feature. This extended developmental window suggests on increased influence of environmental factors guiding the development of cognitive and emotional capacities, potentially contributing to late onset human-specific neuropsychiatric disorders.

This work was supported by the Croatian Science Foundation under the project number HRZZ-IP-10-2022-8943 (Uniqueness in development of interneurons in human prefrontal cortex during fetal life and first postnatal year – implications in pathogenesis of schizophrenia and autism)

Milan Radoš, Marko Radoš, Jelena Božek

## **Funkcionalno oslikavanje asocijativnih područja moždane kore**

Oslikavanje mozga pomoću funkcijske magnetske rezonancije (fMRI) omogućava proučavanje funkcijske povezanosti između različitih regija mozga u mirovanju, kada osoba ne izvodi specifičan zadatak. Analiza funkcijske povezanosti u mirovanju postali su ključni alati u neuroznanstvenim istraživanjima psiholoških i neuroloških poremećaja. Mogućnost uvida u način na koji različite regije mozga komuniciraju, kao i kako te povezanosti mogu biti narušene u različitim poremećajima, otvara nove horizonte za razumijevanje, dijagnostiku i potencijalno liječenje tih stanja.

Kod Alzheimerove bolesti, smanjenje povezanosti u *Default Mode Network* (DMN) utječe na procese pamćenja, dok kod Parkinsonove bolesti smanjenje povezanosti u dopaminskim mrežama ometa motoričke funkcije. U autizmu, smanjenje povezanosti između temporalnih i frontalnih regija objašnjava poteškoće u socijalnoj interakciji, a kod ADHD-a smanjenje povezanosti između prefrontalnih regija i drugih dijelova mozga povezano je s problemima u pažnji i impulzivnosti. Kod depresije, smanjenje povezanosti u mrežama za regulaciju emocija, kao što su prefrontalna i limbička područja, može pomoći u razumijevanju bolesti. Za anksiozne poremećaje i PTSP, promjene u povezanosti amigdale s prefrontalnim regijama objašnjavaju hiperreaktivnost na stres. U shizofreniji, smanjenje povezanosti između prefrontalnih regija i drugih područja utječe na razmišljanje i percepciju, dok u bipolarnom poremećaju promjene između limbičkih i prefrontalnih regija povezane su s maničnim i depresivnim epizodama.

Daljnja istraživanja u ovom području mogla bi pružiti dublje uvide u mehanizme koji stoje iza brojnih neuroloških poremećaja te omogućiti razvoj novih terapija temeljenih na funkcionalnim mrežama mozga.

Milan Radoš, Marko Radoš, Jelena Božek

### **Functional imaging of associative areas of the cerebral cortex**

Brain imaging using functional magnetic resonance imaging (fMRI) enables the study of functional connectivity between different brain regions at rest, when the individual is not performing a specific task. Resting-state functional connectivity analysis has become a key tool in neuroscientific research of psychological and neurological disorders. The ability to observe how different brain regions communicate, as well as how these connections can be disrupted in various disorders, opens new horizons for understanding, diagnosing, and potentially treating these conditions.

In Alzheimer's disease, reduced connectivity in the Default Mode Network (DMN) affects memory processes, while in Parkinson's disease, reduced connectivity in dopaminergic networks impairs motor functions. In autism, decreased connectivity between temporal and frontal regions explains difficulties in social interaction, and in ADHD, reduced connectivity between prefrontal regions and other areas of the brain is linked to problems with attention and impulsivity. In depression, reduced connectivity in networks for emotional regulation, such as prefrontal and limbic areas, may help in understanding the disorder. For anxiety disorders and PTSD, changes in the connectivity of the amygdala with prefrontal regions explain hyperreactivity to stress. In schizophrenia, reduced connectivity between prefrontal regions and other areas affects thinking and perception, while in bipolar disorder, changes between limbic and prefrontal regions are associated with manic and depressive episodes.

Further research in this area could provide deeper insights into the mechanisms underlying numerous neurological disorders and enable the development of new therapies based on functional brain networks.

## II. Regulacija gena i genetski molekularni mehanizmi i njihove abnormalnosti u neurološkim i duševnim poremećajima

prof.dr.sc. Nataša Jovanov Milošević

## **Uloga ECM u nastanku razvojnih poremećaja mozga: genetska osnova**

Izvanstranična tvar (ECM od *extracellular matrix*) ima značajnu ulogu u razvitku moždane kore, a poremećaji ekspresije molekula ECM povezani su sa heterogenom skupinom razvojnih malformacija moždane kore (MCD od *malformations of cortical development*) i neurorazvojnim poremećajima (NP) poput epilepsija, spektra autizma (AS), shizofrenije, intelektualnih poteškoća (IP). ECM gradi mehaničku potporu i biokemijske niše za procese proliferacije, migracije, diferencijacije stanica, navođenje aksona, sinaptogeneze i brazdanje moždane kore. Mutacije gena za ECM koje remete ove morfogenetske procese pronađene su kod MCD i NP. Mutacije *HSPG2* i *LAMC1* gena primjerice remete proliferaciju u ventrikularnoj i subventrikularnoj zoni te uzrokuju mikrocefaliju, hemimegalencefaliju, focalnu kortikalnu displaziju. Mutacije *RELN*, *POMT1*, *LARGE*, *HSPG5*, *GPR56* gena uzrokuju poremećaje migracije i stanične adhezije uzrokujući tip 1 ili „cobblestone“ lizencefaliju, bilateralnu frontoparijetalnu polimicrogijiriju i/ili IP. Mutacije *VCAN*, *NCAN*, *LUM*, *HAPLN1*, *COL4A1* gena izraženih u subplate i marginalnoj zoni remete diferencijaciju, sinaptogenezu i girifikaciju, a iste su povezane sa IP. *EXN1*, *NDST1*, *CHSY1* geni kodiraju enzime za biosintezu ECM, a njihove mutacije pronađene su kod AS i IP. *PAX6*, *TBR1*, *SOX2*, *MEF2C* transkripcijski faktori, Wnt i Notch signalni putovi, DNA metilacija, histonske modifikacije i miRNA reguliraju razinu i vremensko-prostornu distribuciju ECM, a njihova disregulacija dio je patogeneze MCD i NP. Sekvenciranjem genoma tehnologijom nove generacije sve je više identificiranih mutacija i disregulacija gena ECM u nastanku neuroloških poremećaja. Poznavanje genetske osnove ECM doprinosi razumijevanju patogeneze kortikalnih malformacija i poremećaja razvoja moždane kore, a neophodno je u pronalasku potencijalnih novih ciljeva dijagnostičkih i terapijskih pristupa za liječenje neuroloških bolesti.

prof.dr.sc. Nataša Jovanov Milošević

## **The role of the ECM in neurodevelopmental brain disorders: a genetic basis**

The extracellular matrix (ECM) plays a significant role in cerebral cortex development. The ECM molecules' expression abnormalities are associated with a heterogeneous group of malformations of cortical development (MCD) and neurodevelopmental disorders (NDD); such as epilepsy, autism spectrum (AS), schizophrenia, and intellectual disabilities (ID). The ECM builds mechanical scaffolds and biochemical niches to support and mediate cell proliferation, migration, differentiation, axon guidance, synaptogenesis, cerebral wall convolution, and gyrification. Mutations in ECM genes that lead to the disturbances of these morphogenetic processes have been found in patients with MCD and NDD. For example, the *HSPG2* and *LAMC1* gene mutations disrupt proliferation in the ventricular and subventricular zone and cause microcephaly, hemimegalencephaly, and focal cortical dysplasia. The mutations in *RELN*, *POMT1*, *LARGE*, *HSPG5*, and *GPR56* genes can hinder migration and cell adhesion, causing lissencephaly or cobblestone lissencephaly, bilateral frontoparietal polymicrogyria, or ID. Mutations of *VCAN*, *NCAN*, *LUM*, *HAPLN1*, and *COL4A1* genes expressed in the subplate, and marginal zone alter differentiation, synaptogenesis, and gyrification, all found in people with ID. The *EXN1*, *NDST1* and *CHSY1* genes encode enzymes for ECM biosynthesis, and their mutations have been found in patients with AS and IP. *PAX6*, *TBR1*, *SOX2*, *MEF2C* transcription factors, Wnt and Notch signaling pathways, DNA methylation, histone modifications, and miRNAs regulate the level and temporal-spatial distribution of ECM, and their dysregulation is a part of the pathogenesis of MCD and NDD. Next-generation sequencing technology identifies new mutations and dysregulations of ECM genes linked with the cortical structure and function alteration. Knowledge of the genetic basis of the brain-specific ECM contributes to the understanding of the pathogenesis of cortical malformations and brain function abnormalities and turned out to be inevitable in finding potential new targets for diagnostic and therapeutic approaches for the treatment of neurodevelopmental disorders.



dr.sc. Martina Rinčić

## **Human-specifična genetika: nove spoznaje i mogućnosti istraživanja molekularne osnove neurorazvojnih bolesti**

Neurorazvojni poremećaji raznolika su skupina stanja definiranih oštećenjima rasta i razvoja živčanog sustava, značajno narušavajući kognitivno, emocionalno i bihevioralno funkcioniranje. Etiologija neurorazvojnih poremećaja je složena i, u mnogim slučajevima, multifaktorska, uključujući složene interakcije između genetskih, okolišnih i neurobioloških čimbenika. Napredak u genomici otkrio je brojne genetske promjene, uključujući kromosomske anomalije, varijacije broja kopija, polimorfizme pojedinačnih nukleotida i de novo rijetke mutacije povezane s patogenezom neurorazvojnih poremećaja. Nažalost, unatoč jakoj genetskoj pozadini, etiologija mnogih pojedinačnih slučajeva ostaje nepoznata. Trenutno su revolucionarna područja u genomskim istraživanjima usredotočena na istraživanje osobine genetskih modifikacija koje pokreću adaptivnu neurorazvojnu evoluciju kod ljudi, što u konačnici oblikuje naše jedinstvene kognitivne sposobnosti. Istraživanje genetskih promjena koje mogu utjecati na evoluciju genoma predstavlja obećavajuću priliku za produbljivanje našeg razumijevanja genetskih temelja neurorazvojnih poremećaja. Dvije glavne vrste genetskih promjena relevantne su za evoluciju. Prva uključuje promjene u kodirajućim regijama putem nesinonimnih supstitucija, što dovodi do promjena aminokiselina, promijenjene funkcije proteina, te pojave novih gena putem segmentnih duplikacija. Druga vrsta sastoji se od promjena u nekodirajućim regijama pojačivača i promotora koje mogu promijeniti regulaciju gena i ponuditi evolucijske prednosti ljudima. Nakon evolucijske segregacije, određene genomske regije poznate kao ljudske ubrzane regije (engl. human accelerated regions - HARs) brzo su evoluirale, akumulirajući promjene sekvenci specifične za čovjeka. HAR-ovi, uglavnom smješteni u intergenskim regijama ili intronima u blizini kodirajućih gena, služe kao regulatorni elementi, a one same ne kodiraju za proteine. Istraživanje genetskih promjena u evolucijsko novim genomskim regijama kod ljudi zasigurno će otkriti nove genetske mehanizme koji su u osnovi neurorazvojnih poremećaja.

dr.sc. Martina Rinčić

## **Human-specific genetics: new insights and research opportunities into the molecular basis of neurodevelopmental disorders**

Neurodevelopmental disorders (NDDs) are a diverse group of conditions defined by impairments in the growth and development of the nervous system, significantly impairing cognitive, emotional, and behavioral functioning. The etiology of NDDs is complex and, in many cases, multifactorial, involving complex interactions between genetic, environmental, and neurobiological factors. Advances in genomics have uncovered numerous genetic alterations, including chromosome anomalies, copy number variations, single nucleotide polymorphisms, and *de novo* rare mutations associated with the pathogenesis of NDDs. Unfortunately, despite a strong genetic background, the etiology of many individual cases of NDDs remains unknown. Currently, groundbreaking areas in genomic research focus on exploring the traits of genetic modifications that drive adaptive neurodevelopmental evolution in humans, which ultimately shape our unique cognitive abilities. Investigating genetic alterations that may influence genome evolution presents a promising opportunity to deepen our understanding of the genetic foundations of NDDs. Two main types of genetic changes are relevant to evolution. The first involves changes in coding regions through non-synonymous substitutions, leading to amino acid alterations, altered protein function, and the emergence of new genes via segmental duplications. The second type consists of changes in non-coding enhancer and promoter regions that can alter gene regulation and offer evolutionary advantages to humans. Following the evolutionary split, certain genomic regions known as human accelerated regions (HARs) rapidly evolved, accumulating human-specific sequence changes. HARs, mostly located in intergenic regions or introns near coding genes, serve as regulatory elements rather than encoding proteins. Exploring genetic changes in evolutionary novel genomic regions in humans will surely reveal new genetic mechanisms underlying NDDs.

prof.dr.sc. Marija Heffer

## **Slikovna spektrometrija masa - prozor u molekularnu raznolikost mozga**

Molekularna kompleksnost sastava mozga podloga je anatomskej kompleksnosti. Ekstrakcija molekula iz homogenata tkiva olakšava molekularnu analizu, ali se pri tome gubi anatomska uređenost. Primjenom histoloških i imunokemijskih metoda multipleks tipa čuva se histologija tkiva, ali se pri tome prikazuje raspodjela malog broja molekula (1 – 10). U tradicionalnim istraživanjima histološke epitope biramo temeljem hipoteze koja se može pokazati pogrešnom. Krive hipoteze produljuje i poskupljuje istraživanje. Iz ovih razloga razvijena je metoda slikovne spektrometrije masa (IMS) kojom se čuva anatomska uređenost tkiva i pri tome se se mjeri više od tisuću molekularnih signala. Ovisno o načinu obrade tkiva dobiveni signali odgovaraju proteinskom sastavu (proteomika) ili se odnose na male metabolite (metabolomika) i lipide (lipidomika). Ako postoje slični uzorci normalnog tkiva, dodatnom statističkom obradom, odabiru se molekule koje statistički značajno odstupaju svojom zastupljenošću. Dodatnom bioinformatičkom obradom, uz korištenje postojećih baza podataka, identificirane se molekule mogu smjestiti u metaboličke procese kojima pripadaju ili se mogu utvrditi transkripcijski čimbenici koji utiču na njihove razine. Za razliku od studija koje počinju hipotezom, ovo su tzv. neusmjerne analize. Zadatak im je ukloniti pristranost istraživača i uputiti na relevantan patofiziološki mehanizam. IMS analiza može biti usmjerena, tj. ograničena na vrlo mali set molekula. Ovim se, primjerice, dobiva raspodjela nekog lijeka i njegovih metabolita u tkivu mozga, određuje neurotropizam virusa ili prikazuje raspodjela tosičnog metabolita. U oba slučaja IMS analize daju velike podatke, ubrzavaju istraživanje i povećavaju iskoristivost rijetkih uzoraka. U kombinaciji s drugim slikovnim ili biokemijskim metodama moćno su oruđe translacijske medicine.

prof.dr.sc. Marija Heffer

## **Imaging Mass Spectrometry - A Window into the Molecular Diversity of the Brain**

The molecular complexity of brain composition underlies its anatomical complexity. The extraction of molecules from tissue homogenates facilitates molecular analysis but results in a loss of anatomical organization. By employing histological and multiplex immunohistochemical methods, the histology of the tissue is preserved, but only a limited number of molecules (1-10) can be visualized. In traditional investigations, histological epitopes are chosen based on hypotheses that may prove incorrect. Erroneous hypotheses can prolong and increase the cost of research. For these reasons, an imaging mass spectrometry (IMS) method has been developed that maintains the anatomical organization of the tissue while measuring over a thousand molecular signals. Depending on the method of tissue processing, the obtained signals correspond to the protein composition (proteomics) or relate to small metabolites (metabolomics) and lipids (lipidomics). If there are similar samples of normal tissue, additional statistical analysis allows for the selection of molecules that statistically significantly differ in their abundance. Through further bioinformatic processing, along with the use of existing databases, identified molecules can be placed within their relevant metabolic processes, or transcription factors that influence their levels can be determined. Unlike studies that begin with a hypothesis, these analyses are known as untargeted analyses. Their purpose is to eliminate researcher bias and highlight relevant pathophysiological mechanisms. IMS analysis can also be targeted, focusing on a very small set of molecules. For example, this allows for determining the distribution of a drug and its metabolites in brain tissue, assessing the neurotropism of a virus, or showcasing the distribution of a toxic metabolite. In both cases, IMS analyses generate large datasets, accelerate research, and enhance the utility of rare samples. When combined with other imaging or biochemical methods, they become powerful tools in translational medicine.

prof.dr.sc. Nives Pećina-Šlaus

Laboratorij za neuroonkologiju, Hrvatski institut za istraživanje mozga, Zavod za biologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 3, 10 000 Zagreb, Hrvatska; [nina@mef.hr](mailto:nina@mef.hr)

## **Abnormalne putanje genetskih mehanizama kod nastanka tumora mozga**

Unatoč napretku u razjašnjavanju genetskih mehanizama razvoja tumora mozga, molekularni događaji uključeni u njihovu etiologiju i dalje su nedovoljno poznati. Radi se o vrlo kompleksnim mehanizmima koji obuhvaćaju promjene gena i proteina uključenih u brojne vitalne stanične procese. Neuspjeh brojnih ciljanih terapija, posebno za glioblastom, pokazuje da tumori ne reagiraju samo na terapiju usmjerenu na jedan signalni put ili jedan stanični proces. Naprotiv, istovremeno ciljanje više puteva moglo bi biti učinkovitiji pristup liječenja. Naša grupa bavi se istraživanjima genetike tumora mozga s posebnim naglaskom na signalni put Wnt. Vjerujemo da promjene strukture i ekspresije odabranih gena i signalnih puteva odražavaju fenotipske promjene i ponašanje tumorskih stanica. Rezultati *in silico* analiza putem baze podataka cBioPortal for Cancer Genomics, kao i rezultati dobiveni Array Comparative Genomic Hybridization (aCGH) i softvera GISTIC (Genomic Identification of Significant Targets in Cancer) pokazali značajno deletirane genomske regije: 9p21.3; 17p13.2; 10q24.2; 14q21.3; 1p36.11 i 13q12, dok su regije 3q28; 12q13.3 i 21q22.3 bile značajno amplificirane u gliomima visokih stupnjeva malignosti. Treba naglasiti da su za nastanak tumora mozga krucijalni i drugi sudionici, na primjer duge nekodirajuće RNA koje imaju važne uloge u regulaciji signalnih puteva. Tu su i nove putanje istraživanja, kao na primjer mikrookoliš tumora i matične stanice glioma, pojava neoantigena i stanična senescencija koja stvara specifičan fenotip SASP (*senescence-associated secretory phenotype*) i odgovorna je za tumorsku rezistenciju.

Nove spoznaje doprinose boljem razumijevanju genetskih profila tumora mozga, a opažene molekularne promjene signalnih putanja mogu ponuditi prognostičke biljege i pokazati smjerove za razvoj novih molekularnih metoda liječenja.

Prof. Nives Pećina-Šlaus

Laboratory of Neurooncology, Croatian Institute for Brain Research, and Department of Biology School of Medicine University of Zagreb, Šalata 3, HR-10000 Zagreb, Croatia, [nina@mef.hr](mailto:nina@mef.hr)

### **Abnormal orbits of genetic mechanisms in the formation of brain tumors**

In spite of recent progress, molecular mechanisms responsible for brain tumor formation are still inadequately explained. These are very complex mechanisms that include changes in genes and proteins involved in numerous vital cellular processes. The recent failure of a number of targeted therapies, particularly for glioblastoma, shows that CNS tumors do not just respond to a single pathway-driven targeted therapy. On the contrary, targeting multiple pathways simultaneously could be an alternative way to overcome tumorigenesis. Our group is studying brain tumor genetics with particular focus on Wnt signaling. We believe that genetic and expression changes are associated to phenotypic characteristics and behavior of tumor cells. The results of *in silico* analysis by cBioPortal for Cancer Genomics database followed by Array Comparative Genomic Hybridization (aCGH) and Genomic Identification of Significant Targets in Cancer (GISTIC) identified significantly deleted regions: 9p21.3; 17p13.2; 10q24.2; 14q21.3; 1p36.11 and 13q12.11, but also amplified ones: 3q28; 12q13.3 and 21q22.3 in tumors of higher malignancy grades. It should be emphasized that other players are also crucial for the formation of brain tumors, for example oncogenic roles of long non-coding RNAs in signaling regulation. Novel research focuses on the tumor microenvironment and glioma stem cells, the appearance of neoantigens and cellular senescence that creates a specific SASP phenotype (senescence-associated secretory phenotype) responsible for therapy resistance. All this contributes to a better understanding of the brain tumor genetic profile. The observed molecular changes in signaling pathways can offer prognostic markers and directions for the development of improved treatment.

Prof. Dr. Dean Nižetić

Blizard Institute, Faculty of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London,  
4 Newark Street, London, E1 2AT, U.K.

### **Cerebralni organoidi omogućavaju proučavanja na živim ljudskim surogatima moždanog tkiva, specifičnima za donora/bolesnika, u dugotrajnim *in vitro* pokusima**

Cerebralni organoidi (CO) su trodimenzionalne samo-organizirajuće nakupine živog ljudskog tkiva, veličine u milimetrima, dobivene diferencijacijom induciranih pluripotentnih matičnih stanica (iPSCs) u neuralna tkiva. Standardni CO predstavljaju mješavinu regija kore velikog mozga, dok usmjereni organoidi predstavljaju posebne neuro-anatomske regije. Funkcionalnu povezanost različitih dijelova mozga (npr. striatum-a i kore) moguće je proučavati ako se posebno izvede dva regionalno-specifična organoida, i potom ih se spoji u asembloide. U početku se, zbog embrionalne prirode njihovih stanica usljed brisanja epigenetskih biljega starenja metodom iPSC re-programiranja, CO isključivo smatralo modelima razvojnih poremećaja mozga (poput mikrocefalije), te neupotrebljivih za modeliranje neurodegeneracije vezane uz starenje. No, nedavne studije su razotkrile da CO, zato što nemaju mehanizme čišćenja štetnih molekulskih agregata (poput mikroglije, makrofaga i glimfaticno-cirkulatorng sustava), nakupljaju štetne aggregate-uzročnike neurodegeneracije. Naš laboratorij (i druge grupe) je otkrio da organoidi omogućavaju modeliranje točnog uzročno-posljedičnog slijeda procesa patogeneze Alzheimerove bolesti, te proučavanje utjecaja doza gena, i lijekova na prevenciju, napredak i širenje patoloških mehanizama Alzheimerove bolesti. U nedavnim studijama, u suradnji sa 6 institucija iz Zagreba, mi smo pokazali da se ne samo Alzheimer, nego i biološko starenje živčanih i drugih stanica, može uspješno modelirati na iPSC/organoidima. Dodatno, nedostatak nekih tipova stanica u organoidima je ujedno i prednost, jer omogućava ciljano dodavanje nedostajućih tipova stanica (poput astrocita, mikroglije, endotela) izvedenih iz iPSC istog ili izmjenjenog genotipa, i na taj način postizanje preciznijeg "seciranja" uloga staničnih tipova kod bolesti. Organoidi obećavaju otkrića novih spoznaja o mehanizmima, dijagnostičkim biomarkerima rizika, te nalaženju kemijskih spojeva molekula za razvoj dosad nepoznatih terapijskih pristupa.

Prof. Dr. Dean Nižetić

Blizard Institute, Faculty of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London,  
4 Newark Street, London, E1 2AT, U.K.

### **Cerebral Organoids enable studying live surrogates of brain tissue, patient/donor specific, in long term experiments *in vitro***

Cerebral organoids (COs) are millimeter-sized, self-organizing 3-dimensional live tissue spheres derived from induced pluripotent stem cells (iPSCs) differentiated into neural tissue. Standard COs represent mixed-regions of cortical tissue, but directed organoids represent specific neuro-anatomical regions. Functional connectivity between different parts of the brain (such as striatum and cortex) can be studied by deriving each regional organoid separately, and then fusing the parts (assembloids). Organoids were initially thought as useful models of neurodevelopmental disorders (such as microcephaly), but not for old-age neurodegeneration, due to embryonic nature of the starting cells, and due to erasing of epigenetic ageing marks by the iPSC re-programming. Recent studies, however, uncovered that cerebral organoids, due to the lack of clearing mechanisms (such as microglia, blood-derived macrophages, glymphatics linked to circulation) can accumulate aggregates causative of neurogenerative conditions. We and others have uncovered that organoids can model the true causative sequence of events representing Alzheimer's disease (AD) pathology, and allow studies of the effects of gene dose and drugs on AD prevention, progression and spreading. In recent studies, that include collaborations with 6 institutions in Zagreb, we have shown that not only AD, but cellular and neuronal ageing can also be modelled using COs. Furthermore, lack of certain brain types in organoids is also an advantage, as it allows sequential addition of the missing cell types (such as astrocytes, microglia or endothelial cells derived from same, or genetically altered iPSCs), and thereby the precise dissection of the roles of each cell type in the disease being studied.



prof.dr.sc. Goran Šimić

## **Promjene regulacije gena u starenju mozga**

Starenje mozga započinje promjenama na staničnoj razini, a pojedine vrste živčanih stanica stare različitom brzinom zbog nejednake podložnosti mehanizmima uključenima u stanično starenje. Najvažnijima su promjene regulacije onih gena koji kodiraju proteine uključene u funkciju sinapsi, odgovore na stanični stres i nastanak neuroinflamacije (stanja upale niskog stupnja zbog pojačane izraženosti i aktivacije inflamiasoma te lučenja proupalnih citokina). Ključne promjene u regulaciji gena živčanih stanica uključuju epigenetičke modifikacije (na temelju specifičnog obrasca metilacije DNA na odabrana 353 CpG mjesta u genomu, Horvathov algoritam „epigenetičkog sata“ s većom preciznošću određuje biološku dob od kronološke!), genomsku nestabilnost (akumulacija oštećenja DNA i smanjena učinkovitost mehanizama njezina popravka obilježja su starih neurona koja dovode do somatskih mutacija), promjene mitohondrijske DNA (zbog stvaranja slobodnih radikala kisika u tijeku oksidativne fosforilacije, mutacije su 10-20 puta učestalije od mutacija jezgrine DNA) te regulaciju izraženosti gena povezanih s proteostazom (osobito onih koji reguliraju autofagiju i sustav ubikvitin-proteasoma za označavanje i razgradnju oštećenih i krivo smotanih proteina). Endotelne stanice kapilara mozga ključne su za integritet krvno-moždane barijere, koja štiti mozak od patogena i štetnih čimbenika. Novija istraživanja pokazuju da ove stanice prolaze najveće transkripcijske promjene tijekom starenja, što ukazuje da starenje mozga započinje cirkulirajućim signalima koji potiču starenje krvnih žila i popuštanje krvno-moždane barijere. Eksperimenti heterokrone parabioze pokazuju da plazma starih miševa ubrzava starenje endotelnih stanica kapilara mozga, dok plazma mladih miševa ima pomlađujući učinak. Najvažnije pomlađujuće intervencije koje se trenutačno istražuju su metaboličke intervencije (metformin, antagonisti mTOR-a, agonisti GLP-1 receptora), uklanjanje starih stanica te epigenetička rejuvenacija Yamanakinim transkripcijskim čimbenicima.

prof.dr.sc. Goran Šimić

## **Changes in gene regulation during brain aging**

Brain aging begins with cellular changes, and nerve cells age at different rates due to varying susceptibility to cellular aging mechanisms. Key factors involve changes in gene regulation affecting proteins involved in synaptic function, cellular stress responses, and neuroinflammation - a low-grade inflammatory state due to increased expression and activation of inflammasomes and secretion of pro-inflammatory cytokines. Important changes include epigenetic modifications (based on a specific DNA methylation pattern at selected 353 CpG sites in the genome, Horvath's "epigenetic clock" algorithm determines biological age with greater precision than chronological age!), genomic instability (characterized by DNA damage accumulation and reduced repair efficiency in old neurons, which lead to somatic mutations), mitochondrial DNA mutations (due to the production of reactive oxygen species during oxidative phosphorylation, mtDNA mutations are 10-20 times more frequent than nuclear DNA mutations), and regulation of gene expression related to proteostasis (especially autophagy and the ubiquitin-proteasome system for marking and degrading damaged and misfolded proteins). Endothelial cells in brain capillaries are crucial for the blood-brain barrier's integrity, which protects the brain from pathogens and harmful circulating factors. Recent research shows these cells undergo the most significant transcriptional changes during aging, indicating that brain aging starts with signals promoting vascular aging and weakening the blood-brain barrier. Experiments with heterochronic parabiosis reveal that old mice plasma accelerates endothelial aging, while young mice plasma has a rejuvenating effect. Current rejuvenation research also includes metabolic interventions (metformin, mTOR antagonists, GLP-1 receptor agonists), removal of senescent cells, and epigenetic rejuvenation with Yamanaka transcription factors.

# **III. Nove mogućnosti liječenja neuroloških i duševnih bolesti**

Nenad Bogdanovic MD, PhD  
Professor in Geriatric Medicine  
Senior Consultant  
Karolinska University Hospital R94  
Karolinska Institutet, NVS  
141 83 Stockholm, Sweden

## **Nove mogućnosti terapije demencije**

Demencije su složeni neurodegenerativni i cerebrovaskularni poremećaji koji zahtijevaju specifične farmakološke pristupe zbog različitih patoloških mehanizama. Među najčešćim oblicima su Alzheimerova bolest, demencija s Lewyjevim tijelima, frontotemporalna demencija i vaskularna demencija. Iako još uvijek ne postoji lijek koji može u potpunosti zaustaviti napredovanje ovih bolesti, novija istraživanja donose nadu u poboljšanje simptoma i usporavanje progresije.

Kod Alzheimerove bolesti sve veću pažnju privlače monoklonska antitijela, poput lecanemaba i donanemaba, koja ciljano uklanjaju amiloid-beta plakove, čime se usporava neurodegeneracija. Osim njih, istražuju se i tau inhibitori koji smanjuju patološki tau protein, još jedan ključni faktor u razvoju bolesti. Ipak, standardni tretmani, poput inhibitora acetilkolinesteraze, uključujući donepezil, rivastigmin i galantamin, te memantin, i dalje su temelj simptomatske terapije.

Kod demencije s Lewyjevim tijelima, uz inhibitore acetilkolinesteraze, od kojih se rivastigmin smatra najučinkovitijim, često se primjenjuju i dopaminergički lijekovi zbog povezanosti bolesti s parkinsonizmom. Novi antipsihotik pimavanserin pokazuje manje nuspojava kod halucinacija u usporedbi s klasičnim antipsihoticima, koji mogu pogoršati simptome bolesti.

Frontotemporalna demencija trenutno nema odobrene specifične lijekove, no istraživanja su usmjerena na antisense oligonukleotide koji ciljaju patogene proteine poput tau i TDP-43. Serotonergički i glutamatergički lijekovi koriste se za kontrolu poremećaja ponašanja i emocija, dok su kod primarno progresivnih afazija neki inhibitori acetilkolinesteraze pokazali određena klinička poboljšanja.

Kod vaskularne demencije farmakološki pristup temelji se na liječenju osnovnih vaskularnih čimbenika rizika, poput hipertenzije, dijabetesa i hiperlipidemije. U terapiji se često koriste antitrombotični lijekovi poput aspirina i klopidogrela, kao i statini, kako bi se smanjio rizik od daljnjih cerebrovaskularnih oštećenja. Inhibitori acetilkolinesteraze i memantin mogu biti korisni kod određenih pacijenata, posebno ako postoji preklapanje s Alzheimerovom bolešću.

Nenad Bogdanovic MD, PhD  
Professor in Geriatric Medicine  
Senior Consultant  
Karolinska University Hospital R94  
Karolinska Institutet, NVS  
141 83 Stockholm, Sweden

## **New possible treatments for dementia**

Dementias are complex neurodegenerative and cerebrovascular disorders that require specific pharmacological approaches due to different pathological mechanisms. Among the most common forms are Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies, frontotemporal dementia, and vascular dementia. Although there is still no cure that can completely stop the progression of these diseases, recent research brings hope for symptom improvement and slowing disease advancement.

In Alzheimer's disease, increasing attention is being given to monoclonal antibodies such as lecanemab and donanemab, which specifically target and remove amyloid-beta plaques, thereby slowing neurodegeneration. Additionally, tau inhibitors are being researched to reduce pathological tau protein, another key factor in disease progression. Nevertheless, standard treatments, including acetylcholinesterase inhibitors such as donepezil, rivastigmine, and galantamine, as well as memantine, remain the cornerstone of symptomatic therapy.

In dementia with Lewy bodies, acetylcholinesterase inhibitors, with rivastigmine being considered the most effective, are commonly used alongside dopaminergic drugs due to the association of the disease with parkinsonism. The new antipsychotic pimavanserin has shown fewer side effects for hallucinations compared to traditional antipsychotics, which can worsen symptoms.

Frontotemporal dementia currently has no approved specific medications, but research is focused on antisense oligonucleotides targeting pathogenic proteins such as tau and TDP-43. Serotonergic and glutamatergic drugs are used to manage behavioral and emotional disturbances, while some acetylcholinesterase inhibitors have shown certain clinical improvements in primary progressive aphasia.

In vascular dementia, the pharmacological approach is centered on treating key vascular risk factors, such as hypertension, diabetes, and hyperlipidemia. Antithrombotic agents, including aspirin and clopidogrel, as well as statins, are commonly used to reduce the risk of further cerebrovascular damage. Acetylcholinesterase inhibitors and memantine may also be beneficial for certain patients, particularly when there is overlap with Alzheimer's disease.

Vida Demarin<sup>1</sup>, Hrvoje Budinčević<sup>2</sup>, Barbara Čaić<sup>2</sup>

1 International Institute for Brain Health, Zagreb

2 Sveti Duh University Hospital, Department of Neurology, Zagreb

### **Novosti u prevenciji i tretmanu moždanog udara**

Vodeći uzrok tjelesnog invaliditeta u Hrvatskoj i svijetu je moždani udar. Čak 90% moždanih udara može se spriječiti ako se kontrolira deset čimbenika rizika na koje se može utjecati. Liječenje moždanog udara ostvarilo je značajan napredak u posljednjih dvadesetak godina, prvenstveno primjenom mehaničke trombektomije i sistemske trombolize te drugih potpornih mjera u jedinicama za liječenje moždanog udara. Cilj ovog predavanja je predstaviti novosti u istraživanjima u području prevencije i liječenja moždanog udara, što uključuje sljedeća istraživanja financirana od strane Europske Unije: Validate, Umbrella, TRUSTroke, RES-Q+, POC4Triage i EAST Stroke.

### **News in the prevention and treatment of stroke**

The leading cause of physical disability in Croatia and the world is stroke. Up to 90% of strokes can be prevented if ten modifiable risk factors are controlled. Stroke treatment has made significant progress in the last twenty years, primarily through the use of mechanical thrombectomy, systemic thrombolysis, and other supportive measures in stroke units. This lecture aims to present news in research on stroke prevention and treatment, including the following research funded by the European Union: Validate, Umbrella, TRUSTroke, RES-Q+, POC4Triage, and EAST Stroke.

Ana KATUŠIĆ<sup>1</sup>, Ivana KERN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Laboratorij za istraživanje ranih motoričkih ponašanja, Edukacijsko-rehabilitacijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

<sup>2</sup> Specijalna bolnica za djecu zaštitu djece s neuorazvojnim i motoričkim smetnjama

### **Habilitacija neurorazvojnih poremećaja motorike i uloga robotike**

Cerebralna paraliza najčešći je neurorazvojni motorički poremećaj u dječjoj dobi. U posljednjem desetljeću napravljena su velika otkrića u ranoj dijagnozi, prevenciji i rehabilitaciji cerebralne paralize, mijenjajući njenu učestalost i prognozu, ali i odgovor na intervenciju. Teška motorička oštećenja koja vode nepokretnosti sve su rjeđa, što znači da više djece nego ikada prije može hodati. Smanjenje incidencije i ozbiljnosti kliničke slike cerebralne paralize vjerojatno su posljedica kombinacije opsežnih intervencija tijekom poroda i intenzivne njege novorođenčadi, ali i rehabilitacijskih intervencija u razdoblju najveće plastičnosti mozga. Posljednjih godina korpus dokaza o ranoj rehabilitaciji cerebralne paralize nastavlja se brzo širiti, pružajući stručnjacima i obiteljima mogućnost novijih, sigurnijih i učinkovitijih intervencija.

Jedna od takvih intervencija je i robotska terapija koja obuhvaća fizički i kognitivni rad pacijenta na robotskom uređaju koji zajedno daju optimalan rezultat rehabilitacije. Robotski uređaji omogućuju izvođenje kontroliranog pokreta uz pouzdanost mjerenja, što ih čini idealnim pomoćnim sredstvom liječnicima i terapeutima u procesu neurorehabilitacije. Robotski uređaj za rehabilitaciju hodanja sastoji se od sustava potpore za tjelesnu težinu, ortoze sa sensorima i individualnom prilagodbom duljini uda pacijenta, pokretne trake za hodanje, korisničkog sučelja te softvera kojim se uređaj prilagođava pacijentovim potrebama. Za razliku od konvencionalnih terapija, robotska terapija omogućuje trening u puno većim dozama (izvođenje većeg broja traženog pokreta) i većeg intenziteta (broj pokreta u jedinici vremena). Ovo doziranje u jedinici vremena smatra se ključnim čimbenikom u rehabilitaciji.

Predavanje će sistematizirati najbolje dostupne, na dokazima utemeljene intervencije u ranoj rehabilitaciji cerebralne paralize te pružiti smjernice u procesu odlučivanja i translacije znanja u kliničko okruženje.

Ana KATUŠIĆ<sup>1</sup>, Ivana KERN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Early Motor Behaviour Research Lab, Faculty of Education and Rehabilitation Sciences  
University of Zagreb

<sup>2</sup> Special Hospital for Children with Neurodevelopmental and Motor Disorders

### **Habilitation of neurodevelopmental motor disorders and the role of robotics**

Cerebral palsy is the most common neurodevelopmental motor disorder in childhood. In the last decade, breakthroughs have been made in the early diagnosis, prevention, and habilitation of cerebral palsy, changing its prevalence and prognosis, as well as the response to intervention. Severe motor impairments leading to immobility are becoming less common, meaning that more children than ever before can walk. The reduction in the prevalence and severity of cerebral palsy is likely a result of a combination of extensive interventions during childbirth and neonatal intensive care, as well as interventions during the period of greatest brain plasticity. In recent years, the body of evidence on early intervention of cerebral palsy has continued to expand rapidly, providing professionals and families with the possibility of newer, safer, and more effective interventions.

One such intervention is robot-assisted therapy, which involves the physical and cognitive work of the patient on a robotic device, which together provide an optimal effect. Robotic devices enable the performance of controlled movement with reliable measurement, which makes them an ideal aid for professionals in neurorehabilitation. A robotic device for gait habilitation consists of a body weight support system, an orthosis with sensors and adjustment to the patient's limb length, a walking belt, a user interface, and software that adapts the device to the patient's needs. Unlike conventional therapies, robot-assisted therapy allows for training in much higher doses (performing a larger number of required movements) and higher intensity (number of movements per unit of time). This dosage per unit of time is considered a key factor in habilitation.

The lecture will systematize the best available, evidence-based interventions in early habilitation of cerebral palsy and provide guidelines in the decision-making process and translation of knowledge into the clinical practice.



## **Duboka mozgovna stimulacija**

Duboka mozgovna stimulacija (DBS) predstavlja revolucionarnu metodu neuromodulacije koja se kontinuirano razvija zahvaljujući napretku tehnologije, novim terapijskim ciljevima i proširenju kliničkih indikacija. Prvotno uvedena za liječenje poremećaja pokreta, poput Parkinsonove bolesti i esencijalnog tremora, DBS se danas sve više primjenjuje i kod epilepsije, opsesivno-kompulzivnog poremećaja, depresije, Touretteovog sindroma, poremećaja svijesti i kronične boli. Osim toga, istraživanja ispituju njezinu učinkovitost u liječenju kognitivnih i neuropsihijatrijskih poremećaja, uključujući terapijski rezistentnu depresiju, ovisnosti i demenciju.

Tehnološki napredak značajno je poboljšao sigurnost, preciznost i učinkovitost DBS-a. Inovacije poput usmjerenih elektroda, adaptivne zatvorene petlje stimulacije i AI-asistirano programiranje omogućuju preciznije ciljanje moždanih struktura i individualizirano liječenje. Integracija naprednih slikovnih tehnologija, poput funkcionalne magnetske rezonancije i konektoma, poboljšava identifikaciju optimalnih terapijskih ciljeva. Također, robotski asistirana kirurgija i intraoperativno snimanje povećavaju kiruršku preciznost, omogućujući sigurniju i učinkovitiju implantaciju elektroda.

Istraživanja novih anatomskih ciljeva neprestano proširuju terapijske primjene DBS-a. Dok su subtalamička jezgra, globus pallidus pars internus i ventralna kapsula/ventralni striatum i dalje glavni ciljevi za liječenje poremećaja pokreta i psihijatrijskih stanja, novi ciljevi poput prednje jezgre talamusa za epilepsiju i medijalnog snopa prednjeg mozga za depresiju pokazuju obećavajuće rezultate. Jedan od najznačajnijih nedavnih pomaka u DBS terapiji je razvoj daljinskog programiranja i telemedicine, omogućujući liječnicima prilagodbu parametara stimulacije bez potrebe za fizičkim dolaskom pacijenta. Ovo poboljšava dostupnost terapije i olakšava dugoročno upravljanje stimulacijom. Također, razvoj zatvorenih petlji koje u stvarnom vremenu prate moždanu aktivnost otvara put prema potpuno automatiziranoj i adaptivnoj neuromodulaciji.

Unatoč brojnim prednostima, izazovi i dalje ostaju, uključujući optimizaciju dugoročnih ishoda, upravljanje nuspojavama te osiguravanje pristupačnosti i isplativosti DBS terapije. Buduća istraživanja usmjerena su na poboljšanje parametara stimulacije, produženje trajanja baterija i integraciju neuroprotetskih sučelja kako bi se dodatno unaprijedila učinkovitost DBS-a. Kako se tehnologija razvija, DBS se očekuje kao sve sigurnija, učinkovitija i šire primjenjiva terapijska metoda za sve veći broj neuroloških i psihijatrijskih poremećaja.

## **Deep Brain Stimulation**

Deep Brain Stimulation (DBS) has emerged as a revolutionary neuromodulation technique that continues to evolve with technological advancements, new therapeutic targets, and expanding clinical indications. Originally introduced for the treatment of movement disorders such as Parkinson's disease and essential tremor, DBS is now increasingly used for conditions like epilepsy, obsessive-compulsive disorder, depression, Tourette syndrome, consciousness disorders and chronic pain. Additionally, research is exploring its potential for cognitive and neuropsychiatric disorders, including treatment-resistant depression, addiction, and dementia.

Recent technological advancements have significantly improved DBS's safety, precision, and efficacy. Innovations such as directional leads, adaptive closed-loop stimulation, and AI-assisted programming enable more precise targeting and individualized treatment. The integration of advanced imaging modalities, including functional MRI and connectomics, allows for better identification of optimal brain targets. Furthermore, robotic-assisted surgery and intraoperative imaging have enhanced surgical accuracy, leading to more effective and safer implantation procedures.

New anatomical targets are continuously being investigated, broadening the therapeutic applications of DBS. The subthalamic nucleus, globus pallidus internus, and ventral capsule/ventral striatum remain the primary targets for movement and psychiatric disorders. However, newer targets, such as the anterior nucleus of the thalamus for epilepsy and the medial forebrain bundle for depression, show promising results.

One of the most notable recent developments in DBS is the rise of remote programming and telemedicine, allowing clinicians to fine-tune stimulation settings without requiring in-person visits. This not only improves accessibility for patients but also enhances long-term therapy management. Additionally, closed-loop systems capable of real-time brain activity monitoring are paving the way for fully automated and adaptive neuromodulation.

Despite these advancements, several challenges remain, including optimizing long-term patient outcomes, managing side effects, and ensuring the affordability and accessibility of DBS therapy. Future research is focused on refining stimulation parameters, improving battery life, and integrating neuroprosthetic interfaces to further enhance the effectiveness of DBS. As technology continues to evolve, DBS is expected to become an increasingly safe, effective, and widely used therapeutic option for a growing number of neurological and psychiatric disorders.

Neven Henigsberg

Medical School University of Zagreb, Croatian Institute for Brain Research and Vrapce  
Psychiatric Hospital

ORCID: 0000-0002-5303-1834

Email: neven.henigsberg@zg.ht.hr

## **Neurotechnology in Psychiatry**

### **Uloga neurotehnologije u psihijatriji**

Neurotechnology is a rapidly evolving field at the intersection of neuroscience, engineering, and medicine, offering interconnected approaches to understanding and treating psychiatric disorders.

Traditionally, key categories include neuroimaging, neuromodulation, and brain-computer interfaces (BCIs). Together, these technologies offer complementary insights: neuroimaging to observe brain patterns and activation of brain patterns in psychiatric disorders, neuromodulation to intervene in brain activity, and BCIs to interface with neural signals either in a one-way, or bi-directionally.

MRI-based techniques like fMRI, DTI and MR spectroscopy, or others like fNIRS, are employed to non-invasively visualize brain structure or function to identify neural correlates of mental disorders. Neuromodulation involves technologies that directly alter brain activity – for example, transcranial magnetic stimulation (TMS), vagal stimulation, deep brain stimulation (DBS), tDCS and tACS (transcranial direct/alternate current stimulation). These techniques use magnetic or electrical stimuli to influence brain areas or circuits linked to mood, cognition, or behavior. BCIs provide a direct communication link between the brain and external devices and were initially developed for neurological conditions (e.g. paralysis) but are increasingly relevant to cognitive enhancement and other psychiatric applications.

### **Clinical Applications**

Neurotechnology is transforming both the understanding and treatment of psychiatric disorders. In depression, repetitive TMS applied to the dorsolateral prefrontal cortex is an established, FDA-approved treatment for patients who do not respond to medications. It is considered safe and effective, with about 50–70% of treatment-resistant cases achieving significant symptom relief, and considerably higher remission rates are reported when MRI-guided neuronavigation is used to personalize stimulation targets. Brain stimulation, an invasive neuromodulation mainly used in movement disorders, has been experimented in severe depression and obsessive-compulsive disorder. Notably, a recent closed-loop DBS approach – in which an implanted device delivers stimulation only when a neural signature of depression is detected – produced rapid and sustained remission in a patient with depression. This individualized, on-

demand neuromodulation highlights the promise of precision neurotechnologies for psychiatry and the closer integration between the neuroradiology, the psychiatry and the neurosurgery. MRI-based neuroimaging genomics has revealed subtle but widespread brain alterations, as in schizophrenia and autism, reflecting the disorders' complex polygenic risk architecture. Such insights may guide biomarker development and early diagnosis in the future. In PTSD, neuroimaging consistently finds hyperactivity in fear circuits (e.g. amygdala) and hypoactivity in prefrontal regulatory regions, informing neuromodulation trials targeting those networks. Early studies with TMS in PTSD and anxiety suggest potential benefits, though results are mixed and further trials are ongoing.

Emerging therapies include neurofeedback and neurobiofeedback, a BCI-related technique where patients learn to modulate their own brain activity (via real-time EEG, preferably fNIRS or, theoretically, fMRI feedback), is being explored to alleviate PTSD, ADHD, and anxiety, capitalizing on neuroplasticity. Meanwhile, other BCIs are mostly in research phases for neurological impairment, but their rapid progress indicates their potential use in psychiatric use-cases. A recent breakthrough BCI enabled a person with paralysis to generate fluent speech by decoding cortical activity into words, demonstrating that high-bandwidth decoding of complex mental content is feasible. In principle, similar interfaces might one day assist patients with psychiatric conditions. Evidence Base and Limitations: Some neurotechnologies are already backed by robust clinical trials (e.g. TMS for depression), whereas others remain experimental. Neuromodulation trials in disorders like schizophrenia and PTSD have had variable outcomes, underscoring that what works for one condition (or individual) may not readily translate to others. Also, many neuroimaging findings in psychiatry have not yet yielded actionable clinical tools, partly due to small effect sizes and heterogeneity. It is increasingly recognized that psychiatric illnesses involve distributed brain network dysfunctions rather than single lesions, which means interventions may need to be personalized and circuit-specific.

The trajectory of neurotechnology in psychiatry is clearly toward more personalized, objective, and biologically grounded care, complementing traditional pharmacotherapy with novel brain-based interventions.

Keywords: neurotechnology, neuroimaging, neuromodulation

Miro Jakovljević, profesor emeritus, Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet Zagreb  
Hrvatski institut za istraživanja i edukaciju o mentalnom zdravlju

### **Kako pospješiti učinkovitost liječenja duševnih poremećaja?**

Suvremena psihijatrija u našem turbulentnom, promjenjivom, neizvjesnom, kompleksnom, višeznačnom svijetu preplavljena je s različitim disciplinama, idejama, vrijednostima, terapijskim tehnikama i metodama, ali bez sveobuhvatnih i cjelovitih teorija i bez dovoljno zadovoljavajućih ishoda liječenja. Ralličita područja psihijatrije uključuju različite poglede na duševne poremećaje i njihovo liječenje kao što su perspektiva bolesti, perspektiva osobe, kognitivna perspektiva, bihejvioralna perspektiva, narativna perspektiva, spiritualna perspektiva i sistemska perspektiva. Potrebno je da se psihijatrija preusmjeri iz pluralističke koekzistencije različitih, nerijetko i konfrontirajućih disciplina u koherentnu transdisciplinarnu i integrativnu znanost o mentalnom zdravlju i liječenju i prevenciji duševnih poremećaja. Naš genom funkcionira unutar stanica, stanice unutar tijela, tijelo unutar osobe, osoba unutar obitelji i društva, društvo unutar svijeta, svijet unutar univerzuma. Transdisciplinarna integrativna psihijatrija uključuje teoriju i praksu skbi za mentalno zdravlje, istraživanja, liječenje i prevenciju duševnih poremećaja da1.promovira empatizirajući terapijski odnos između psihijataru, bolesnika i njihovih obitelji kroz zajedničko donošenje odluka i pristup usmjeren na osobu; 2.bude fokusirana na cjelovitu osobnost i cjelokupno zdravlje imajući u vidu tijelo/mozak, um/dušu i duh i njihove međusobno povezane biološke, psihološke, socijalne, kulturne, ekološke i spiritualne aspekte; 3.uključuje praksu utemeljenu na činjenicama i činjenice iz kliničkih studija potvrđene u praksi, te koristi kombinacije različitih terapijskih metoda i mentalno-zdravstvenih disciplina; s ciljem eliminacije bolesti i zaustavljanja procesa patogeneze ali istovremeno i poticanja salutogeneze i povećanja cjelokupnog blagostanja. Transdisciplinarna integrativna psihijatrija usmjerena integrativnu dijagnozu na temelju životne priče osobe omogućuje razumijevanje vrlo važnih inter-individualnih varijabilnosti s ciljem 1.da se premosti jaz između medicine utemeljene na činjenicama, medicine utemeljene na vrijednostima i narativne medicine; 2. poboljša ishod liječenja duševnih poremećaja i postigne učinkovitija prevencija, 3.poboljša primjereno monitoriranje vulnerabilnosti i fragilnosti, rezilijencije i čimbenika psihološkog i duhovnog rasta.

Miro Jakovljević, professor emeritus, University of Zagreb, School of medicine  
Croatian Institute for Education and Research of Mental Health

### **How to increase treatment effectiveness and efficiency in psychiatry?**

Current psychiatry in our turbulent VUCA (*volatile, uncertain, complex, ambiguous*) world is overwhelmed with the most varied disciplines, ideas, values, treatment techniques and methods, but short with comprehensive scientific theories and unfortunately not efficient enough. Different fields in psychiatry are oriented to different perspectives of mental disorders and their treatment: the disease/illness perspective, the perspective of the person, the cognitive perspective, the behavioral perspective, the narrative perspective, the spiritual perspective and systems perspective. Psychiatry should move from a pluralistic coexistence of the many separated, not rarely even confronting disciplines to a coherent transdisciplinary and comprehensive mental health science and practice. Our genome operates within the context of the cell, the cell within the context of the body, the body within the context of the self, the self within the context of the society, and the society within the context of the universe.

Transdisciplinary integrative psychiatry is the theory and practice of mental health care, research, treatment and prevention of mental disorders that 1.promotes the empathizing therapeutic relationship between psychiatrists and patients and their families using shared decision making and a person-centered approach; 2.focuses on the whole person and total health, considering body/brain-mind-spirit and its systems inter-related with biological, psychological, social, cultural, ecological and spiritual aspects; 3.involves evidence-based practice and practice-based evidence and uses combination of different appropriate therapeutic methods and mental health disciplines; 4.eliminating illness and stopping pathogenesis as well as promoting salutogenesis and increasing wellness.

Transdisciplinary integrative psychiatry with a „person life-story centered integrative diagnosis“ approach is promising in search of appropriate answers to very relevant inter-individual variability in order to 1.close the gap between evidence-based medicine, value-based medicine, and narrative-based medicine with regards to effective care and valid clinical trials; 2.improve the course of mental disorders with earlier diagnosis and prevention measures; 3.improve adequate monitoring of vulnerability, resilience and psychological growth factors.

#### **Reference:**

Jakovljevic M: Brave New Psychiatry: Culture for empathy and mental health for all. *Psychiatria Danubina* 2024; 36(suppl 2):S9-S14