

**ZMLUVA O POSKYTNUTÍ DOTÁCIE Z ROZPOČTOVEJ KAPITOLY
MINISTERSTVA ZDRAVOTNÍCTVA SLOVENSKEJ REPUBLIKY
č. 297/2019**

uzatvorená v zmysle § 2 ods. 1 písm. a) v spojení s § 5 ods. 4 zákona č. 525/2010 Z. z. o poskytovaní dotácií v pôsobnosti Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky v znení neskorších predpisov a podľa § 51 zákona č. 40/1964 Zb. Občianskeho zákonníka (ďalej len „zmluva“)

Zmluvné strany

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky

Sídlo: Limbová 2, P.O. BOX 52, 837 52 Bratislava 37

Štatutárny orgán:
ministerka zdravotníctva

IČO: 00165565

IBAN:
(ďalej len „poskytovateľ“)

a

Názov: Univerzita Komenského
Jesseniova lekárska fakulta

Sídlo: Malá Hora 10701/4A, 036 01 Martin

Štatutárny orgán:
dekanka

IČO: 00397865

IBAN:

Osoba zodpovedná za riešenie projektu v mene hlavného riešiteľa:

zodpovedný riešiteľ

(ďalej len „hlavný riešiteľ“)

a

Názov: Univerzitná nemocnica Martin

Sídlo: Kollárová 2, 036 59 Martin

Štatutárny orgán:

generálny riaditeľ

medicínsky riaditeľ

ekonomický riaditeľ

IČO: 00365327

IBAN:

(ďalej len „spoluriešiteľ“)

(„hlavný riešiteľ“ a „spoluriešiteľ“ ďalej ako „prijímateľ“)

Článok I

Predmet zmluvy

1. Poskytovateľ poskytuje účelovo určené finančné prostriedky na riešenie nižšie uvedeného projektu ako účelovú dotáciu (ďalej len „dotácia“) na podporu výskumu a vývoja podľa § 2 ods. 1 písm. a) zákona č. 525/2010 Z. z. o poskytovaní dotácií v pôsobnosti Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky v znení neskorších predpisov (ďalej len „zákon č. 525/2010 Z. z.“). Na základe vyhlásenej verejnej výzvy poskytovateľom uverejnenej na webovom sídle Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky na predkladanie žiadostí o poskytnutie dotácie na účely výskumu a vývoja v oblasti zdravotníctva bol predložený projekt s názvom: **Vývoj inovatívnych diagnostických metód a postupov pre personalizáciu liečby extraezofágových prejavov pažerárovej refluxovej choroby**, v prioritnom okruhu a podporovanej oblasti vedecko-výskumnej problematiky slovenského zdravotníctva v roku 2019 – produktové línie domény č. 4 Zdravie obyvateľstva a zdravotnícke technológie.
2. Projekt má pridelené registračné číslo poskytovateľa **2019/43-UKMT-6** a tvorí prílohu č. 1 a prílohu č. 2 tejto zmluvy ako jej neoddeliteľnú súčasť (ďalej len „projekt“).
3. Prijímateľ sa zaväzuje zrealizovať projekt v súlade s jeho znením podľa prílohy č. 1 a prílohy č. 2 tejto zmluvy a na vlastnú zodpovednosť.
4. Celková výška nákladov na projekt predstavuje sumu vo výške **123 100,00 eur**, z toho výška finančných prostriedkov poskytnutých prijímateľom na riešenie projektu je **41 500,00 eur**. Poskytovateľ sa zaväzuje na účely projektu poskytnúť prijímateľovi dotáciu v celkovej výške **81 600,00 eur** na obdobie realizácie projektu. Celkový rozpočet projektu je nemenný, s výnimkou zmien podľa čl. III bodu 4 a čl. VI tejto zmluvy.
5. Dotácia je poskytnutá zo strany poskytovateľa na obdobie od nadobudnutia platnosti a účinnosti tejto zmluvy do dátumu uvedeného v projekte, najneskôr však do 31. marca 2022, vrátane finančných prostriedkov poskytnutých po 1. auguste príslušného rozpočtového roka, na ktorých použitie sa vzťahuje ustanovenie § 8 ods. 4 a 5 zákona č. 523/2004 Z. z. o rozpočtových pravidlách verejnej správy a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov (ďalej len „zákon č. 523/2004 Z. z.“).
6. Podľa § 8 ods. 4 zákona č. 523/2004 Z. z., v prípade použitia kapitálových výdavkov na určený účel v nasledujúcich 2 rozpočtových rokoch po rozpočtovom roku na ktorý boli rozpočtované sa platnosť zmluvy predlžuje na obdobie do použitia týchto finančných prostriedkov a ich následného zúčtovania so štátnym rozpočtom.
7. Hlavný riešiteľ poskytuje finančné prostriedky určené pre spoluriešiteľa na základe osobitnej zmluvy o riešení projektu, resp. zmluvy o účasti na riešení projektu, prostredníctvom ktorej je zabezpečené dodržiavanie podmienok vyplývajúcich z tejto zmluvy a všeobecne záväzných právnych predpisov. Prijímateľ v plnom rozsahu zodpovedá za to, že poskytnuté finančné prostriedky budú použité v súlade s touto zmluvou, podmienkami projektu a všeobecne záväznými právnymi predpismi.

Článok II

Práva a povinnosti prijímateľa dotácie

1. Prijímateľ je zodpovedný za odborné riadenie, finančné riadenie a realizáciu celého projektu.
2. Všetka komunikácia s poskytovateľom, týkajúca sa projektu, je realizovaná prostredníctvom hlavného riešiteľa písomnou formou. Povinnosť komunikácie písomnou formou má aj spoluriešiteľ vo vzťahu k hlavnému riešiteľovi.
3. Finančné prostriedky poskytnuté poskytovateľom na realizáciu projektu prijíma výlučne hlavný riešiteľ, ktorý si sám procesne zabezpečuje transfer finančných prostriedkov alokovaných pre spoluriešiteľa v súlade s prílohou č. 2 tejto zmluvy.
4. Výlučne hlavný riešiteľ bezodkladne informuje poskytovateľa o všetkých skutočnostiach, ktoré by mohli ovplyvniť realizáciu projektu, vrátane všetkých skutočností, ktoré by mohli ovplyvniť realizáciu projektu súvisiacich so spoluriešiteľom. Ak hlavný riešiteľ zistí, že povinnosti vyplývajúce zo zmluvy nie je možné z rôznych príčin splniť, je povinný o tom bezodkladne písomne informovať poskytovateľa. Túto povinnosť má hlavný riešiteľ aj v prípade, že ide o skutočnosti súvisiace so spoluriešiteľom.
5. Prijímateľ je povinný archivovať všetky dokumenty, korešpondenciu a iné písomnosti týkajúce sa celého projektu najmenej po dobu 5 rokov od dátumu ukončenia realizácie projektu.
6. Prijímateľ je povinný poskytnúť poskytovateľovi na jeho vyžiadanie súčinnosť, požadované informácie a dokumenty týkajúce sa projektu.
7. Prijímateľ je povinný pri použití dotácie dodržať maximálnu hospodárnosť, efektívnosť a účinnosť jej použitia v súlade s § 19 ods. 3 zákona č. 523/2004 Z. z. ako aj ustanovenia zákona 343/2015 Z. z. o verejnom obstarávaní a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov.
8. Hlavný riešiteľ je povinný byť držiteľom osvedčenia o spôsobilosti vykonávať výskum a vývoj alebo dokladu o spôsobilosti vykonávať výskum a vývoj v oblasti zdravotníctva najmenej po dobu troch rokov.
9. Prijímateľ sa zaväzuje financovať projekt aj z iných zdrojov a to vo výške najmenej 30% z celkových nákladov na projekt uvedených v čl. I bode 4 tejto zmluvy.
10. Všetky výskumné činnosti zahŕňajúce ľudských účastníkov, ľudské embryá, tkanivá ako aj výskumné činnosti používajúce zvieratá, musia byť schválené príslušnými etickými komisiami v súlade s príslušnými zákonmi a všeobecne záväznými predpismi.

Článok III

Podmienky poskytnutia dotácie

1. Dotácia sa poskytuje v súlade so zákonom č. 291/2002 Z. z. o Štátnej pokladnici a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov. Dotácia sa poskytuje hlavnému riešiteľovi po častiach. Na každý kalendárny rok realizácie projektu poskytovateľ poskytne prislúchajúcu časť dotácie hlavnému riešiteľovi. Hlavný riešiteľ sa zaväzuje poskytnúť finančné prostriedky pre spoluriešiteľa po častiach, pričom v každom kalendárom roku realizácie projektu bude poskytnutá prislúchajúca časť podľa rozpočtu projektu.
2. Prvú časť dotácie poskytne poskytovateľ najneskôr do 60 pracovných dní odo dňa podpísania tejto zmluvy zmluvnými stranami. Druhú a tretiu časť dotácie poskytne poskytovateľ do 60 pracovných dní od začiatku príslušného rozpočtového roka. Poskytovateľ poskytne prijímateľovi dotáciu prevodom na účet prijímateľa uvedený v tejto zmluve. Prostriedky sa považujú za poskytnuté dňom odpísania stanovenej sumy z účtu poskytovateľa. Hlavný riešiteľ sa zaväzuje, že poskytnuté finančné prostriedky zo strany Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky poskytne spoluriešiteľovi na účet uvedený v tejto zmluve v príslušnom rozpočtovom roku. Postup vrátane lehoty poskytnutia finančných prostriedkov budú ustanovené v zmluve o účasti na riešení projektu medzi hlavným riešiteľom a spoluriešiteľom. Zmluva je vypracovaná prostredníctvom hlavného riešiteľa a spoluriešiteľa a medzi nimi.
3. Výška každej časti poskytnutej dotácie je stanovená v projekte ako suma finančných prostriedkov poskytovateľa požadovaná a schválená na realizáciu aktivít projektu naplánovaných na daný bežný rok alebo časť bežného roku.
4. V prípade nezabezpečenia dostatočných finančných prostriedkov účelovo určených na výskum a vývoj si poskytovateľ vyhradzuje právo pred poskytnutím každej ďalšej časti dotácie prehodnotiť jej výšku a prípadné zmeny financovania projektu riešiť formou dodatku k zmluve, súčasťou ktorého bude zmena prílohy č. 2, t. j. zmena celkového a podrobného rozpočtu. O akejkol'vek zmene financovania alebo neposkytnutia finančných prostriedkov zo strany Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky je hlavný riešiteľ povinný obratom informovať spoluriešiteľa, ktorý je povinný zmeny financovania akceptovať a prispôbiť sa požiadavkám zo strany riešiteľa, resp. Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky.
5. V prípade zmeny financovania projektu podľa bodu 4 tohto článku je prijímateľ povinný prepracovať projekt v súlade s požadovanými zmenami a prepracovaný projekt postúpiť poskytovateľovi na prehodnotenie. Projekt je ďalej postúpený na prehodnotenie Vedeckej rade Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky (ďalej len „vedecká rada“). Ak je vyjadrené kladné stanovisko k prepracovanému projektu, projekt je postúpený na schválenie ministrovi zdravotníctva. Ak je vyjadrené nesúhlasné stanovisko k prepracovanému projektu, projekt je vrátený prijímateľovi na opätovné prepracovanie s odôvodnením.
6. Hlavný riešiteľ doručí poskytovateľovi priebežnú odbornú a finančnú správu za predchádzajúci rozpočtový rok najneskôr do 30. apríla nasledujúceho rozpočtového roka. Správy sú predmetom schvaľovania vedeckej rady a poskytovateľa. Priebežná

odborná a finančná správa sa predkladá v jednom vyhotovení v anglickom jazyku. Postup, spôsob a lehotu predkladania podkladov na účely priebežnej odbornej a finančnej správy medzi hlavným riešiteľom a spoluriešiteľom ustanovuje zmluva o účasti na riešení projektu.

7. Po ukončení projektu predkladá hlavný riešiteľ poskytovateľovi záverečnú správu najneskôr do 30. apríla po ukončení projektu. Záverečná správa je predmetom schvaľovania vedeckej rady a poskytovateľa. Záverečná správa sa predkladá v jednom vyhotovení v anglickom jazyku. Postup, spôsob a lehotu predkladania podkladov na účely záverečnej správy medzi hlavným riešiteľom a spoluriešiteľom ustanovuje zmluva o účasti na riešení projektu.
8. Správy, ktoré predkladá hlavný riešiteľ podľa bodu 6, 7 tohto článku, zasiela hlavný riešiteľ poskytovateľovi. Poskytovateľ má 120 pracovných dní odo dňa prijatia správ na:
 - a) schválenie správ,
 - b) písomné vyžiadanie dodatočných a vysvetľujúcich podkladov a informácií, ktoré sú nevyhnutné pre schválenie správ od prijímateľa písomnou formou,
 - c) písomné zamietnutie správ a požiadanie o predloženie nových správ písomnou formou,
 - d) písomné požiadanie prijímateľa o zorganizovanie opONENTSKÉHO KONANIA.

Lehota 120 pracovných dní odo dňa prijatia správ môže byť v špecifických prípadoch predĺžená, maximálne však o 120 pracovných dní. O týchto špecifických prípadoch rozhoduje výlučne poskytovateľ.

9. V prípade situácie podľa bodu 8 písm. b), c) tohto článku zmluvy má hlavný riešiteľ 30 pracovných dní na predloženie požadovaných podkladov, informácií, resp. nových správ. Lehota 30 pracovných dní môže byť v odôvodniteľných prípadoch predĺžená na základe písomnej žiadosti hlavného riešiteľa a jej následného schválenia poskytovateľom pred uplynutím platnej lehoty.
10. V prípade situácie podľa bodu 8 písm. d) tohto článku zmluvy alebo vnútorného auditu / finančnej kontroly sa doba hodnotenia predlžuje o čas, ktorý je nutný na realizáciu týchto aktivít.
11. V prípade vyžiadania si nových správ podľa bodu 8 písm. c) tohto článku zmluvy sa pri ich hodnotení postupuje v súlade s bodom 8 tohto článku. Ak nastane opätovné zamietnutie správ, poskytovateľ má právo odstúpiť od zmluvy a požadovať od prijímateľa vrátenie poskytnutých finančných prostriedkov v plnej výške alebo len alikvotnú časť, ktorú stanoví poskytovateľ.
12. Finančné prostriedky poskytnuté poskytovateľom je hlavný riešiteľ povinný viesť na bežnom účte, osobitne zriadenom pre poskytnutú dotáciu v banke uvedenom v tejto zmluve a to v inštitúcii, v ktorej si hlavný riešiteľ bežne vedie svoje účty. Právo disponovať s účtom a s prostriedkami vedenými na tomto účte má po celú dobu účinnosti tejto zmluvy výhradne hlavný riešiteľ. Hlavný riešiteľ je povinný bezodkladne písomne oznámiť poskytovateľovi všetky zmeny týkajúce sa jeho účtu

s výnimkou účtovných obrátov na svojom účte, o ktorých bude hlavný riešiteľ informovať poskytovateľa v rámci pravidelných finančných správ.

13. Po ukončení projektu (z dôvodu riadneho ukončenia projektu alebo z rozhodnutia poskytovateľa na základe odporúčania vedeckej rady) je hlavný riešiteľ povinný nevyčerpanú dotáciu vrátiť na účet poskytovateľa najneskôr do 30 pracovných dní od termínu riadneho ukončenia projektu alebo odo dňa odoslania písomného rozhodnutia poskytovateľa o ukončení projektu, vrátane vrátenie nevyčerpanej dotácie spoluriešiteľa na účet poskytovateľa. Postup medzi hlavným riešiteľom a spoluriešiteľom je zadaný v zmluve o účasti na riešení projektu.
14. Všetky príjmy a výnosy z poskytnutých finančných prostriedkov poskytovateľa sú považované za príjem štátneho rozpočtu a hlavný riešiteľ je povinný ich vrátiť na účet poskytovateľa vrátane finančných prostriedkov zo strany spoluriešiteľa, spolu s nevyčerpanými finančnými prostriedkami do termínu pravidelného ročného zúčtovania finančných prostriedkov. Postup medzi hlavným riešiteľom a spoluriešiteľom je zadaný v zmluve o účasti na riešení projektu.

Článok IV

Podmienky použitia dotácie

1. Poskytnutá dotácia je účelovo viazaná a prijímateľ sa zaväzuje použiť ju v zmysle § 19 ods. 1 a 3 zákona č. 523/2004 Z. z., v zmysle zákona č. 525/2010 Z. z. a výlučne na účel, ktorý je uvedený v čl. I bode 1 tejto zmluvy.
2. Prijímateľ nesmie použiť dotáciu na úhradu záväzkov z predchádzajúcich rozpočtových rokov a refundáciu výdavkov uhradených v predchádzajúcich rozpočtových rokoch.
3. Prijímateľ môže použiť dotáciu iba na úhradu nákladov, ktoré sú uvedené v prílohe č. 2 tejto zmluvy, *Celkový a podrobný rozpočet projektu*.
4. Prijímateľ môže v rámci projektu subkontrahovať výlučne také činnosti, ktoré nie je schopný sám vykonať vlastnými prostriedkami, materiálno-technickými a personálnymi. Suma nákladov vynaložených na subkontrahovanie v rámci celého projektu (vrátane vyššie uvedeného prípadu) nesmie presiahnuť 20% sumy poskytnutej dotácie zo štátneho rozpočtu od poskytovateľa podľa čl. I ods. 4 tejto zmluvy.
5. Suma nákladov vynaložených na režijné náklady, náklady súvisiace s realizáciou projektu, zo strany prijímateľa v rámci celého projektu nesmie presiahnuť 7% sumy poskytnutej dotácie zo štátneho rozpočtu od poskytovateľa podľa čl. I ods. 4 tejto zmluvy.
6. Objem kapitálových výdavkov zo strany prijímateľa nesmie prekročiť 30% financovania z celkových finančných nákladov poskytnutých poskytovateľom podľa čl. I ods. 4 tejto zmluvy.
7. Z prostriedkov poskytovateľa môžu byť hradené osobné náklady (mimo dohôd o prácach vykonaných mimo pracovného pomeru) maximálne do výšky 30% z celkovej ceny práce.

Článok V

Kontrola plnenia zmluvy a realizácie projektu

1. Poskytovateľ je oprávnený kontrolovať dodržiavanie podmienok, za ktorých sa finančné prostriedky poskytnú, ako aj ostatné skutočnosti, ktoré by mohli mať vplyv na správnosť a účelovosť poskytnutej dotácie. Za týmto účelom je poskytovateľ oprávnený vykonať administratívnu finančnú kontrolu, finančnú kontrolu na mieste hospodárenia s poskytnutou dotáciou a vnútorný audit podľa zákona č. 357/2015 Z. z. o finančnej kontrole a audite a o zmene a doplnení niektorých zákonov (ďalej len „zákon č. 357/2015 Z. z.“) u prijímateľa. Prijímateľ je povinný vytvoriť poskytovateľovi alebo ním určeným osobám vykonávajúcim kontrolu / vnútorný audit primerané podmienky na riadne a včasné vykonanie kontroly / vnútorného auditu, poskytnúť im potrebnú súčinnosť a všetky vyžiadané informácie a listiny týkajúce sa najmä riešenia projektu, stavu jeho rozpracovanosti, špecifikácie použitia dotácie, predpokladaného ďalšieho použitia finančných prostriedkov a pod..
2. Poskytovateľ je oprávnený požadovať realizáciu oponentského konania s cieľom odborného preskúmania realizácie projektu. Prijímateľ je povinný kompletne zabezpečiť realizáciu oponentského konania, poskytnúť všetky požadované dokumenty a informácie najneskôr 30 pracovných dní pred termínom realizácie oponentského konania. Ďalej je povinný poskytnúť svoju súčinnosť pri oponentskom konaní.
3. Prijímateľ sa zaväzuje, že písomné upozornenia a pokyny poskytovateľa, ako výsledok oponentského konania, zohľadní pri ďalšom vykonávaní projektu a vzniknuté nezrovnalosti alebo prípadný nesúlad s touto zmluvou odstráni bez zbytočného odkladu po doručení predmetného upozornenia.
4. Priebežná odborná a finančná správa je doručená poskytovateľovi v súlade s čl. III bodom 6, na základe ktorej poskytovateľ vykoná priebežné hodnotenie projektu dvomi členmi vedeckej rady a navrhne ďalšie financovanie projektu v zmysle nasledujúcej schémy:
 - a) splnil očakávané ciele vynikajúco, t. j. plnenie cieľov projektu je v rozsahu viac ako 80% a čerpanie pridelenej dotácie je v súlade so zmluvou,
 - b) splnil očakávané ciele, t. j. aspoň jeden z hodnotiteľov hodnotí iba čiastočné plnenie cieľov projektu v rozsahu 50 – 80%,
 - c) nesplnil očakávané ciele, t. j. prijímateľ plní ciele projektu v rozsahu menej ako 50%.
5. V prípade bodu 4 písm. b) tohto článku môže vedecká rada navrhnúť vykonanie finančnej kontroly u prijímateľa podľa zákona č. 357/2015 Z. z. o finančnej kontrole a audite a o zmene a doplnení niektorých zákonov (ďalej len „zákon č. 357/2015 Z. z.“). V prípade neúčelného použitia finančných prostriedkov bude poskytovateľ postupovať v súlade so závermi kontroly.
6. V prípade bodu 4 písm. c) tohto článku je poskytovateľ oprávnený požiadať prijímateľa o vrátenie poskytnutých finančných prostriedkov, ak hodnotiteľ zistí čerpanie dotácie na iné účely, prípadne ak sa v priebehu príslušného rozpočtového

roka nerealizuje žiadna aktivita v projekte. Prijímateľ môže v prípade ukončenia projektu požiadať o oponentské konanie.

7. V prípade ukončenia (odstúpenia od) zmluvy sa osoba zodpovedná za riešenie projektu v mene prijímateľa nebude môcť uchádzať o dotáciu v oblasti zdravotníctva na účely výskumu a vývoja v nasledujúcej vyhlásenej verejnej výzve uverejnenej na webovom sídle Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky.
8. Priebežné a záverečné správy sú predmetom ročného a záverečného hodnotenia poskytovateľa a musia obsahovať všetky náležitosti v súlade s čl. VII bodom 2, 3 a 4.
9. Po ukončení projektu sa poskytovateľovi predkladá záverečnú správu v súlade s čl. III bodom 7, na základe ktorej poskytovateľ vykoná záverečné hodnotenie projektu dvomi členmi vedeckej rady a navrhne záverečné hodnotenie projektu v zmysle nasledujúcej schémy:
 - a) splnil očakávané ciele vynikajúco, t. j. splnenie cieľov projektu je v rozsahu viac ako 80%, pri ktorom je potrebné súhlasné stanovisko dvoch členmi vedeckej rady,
 - b) splnil očakávané ciele, t. j. aspoň jeden z hodnotiteľov hodnotí iba čiastočné splnenie cieľov projektu v rozsahu 50 – 80%,
 - c) nesplnil očakávané ciele, t. j. jeden z hodnotiteľov hodnotí nesplnenie cieľov projektu v rozsahu menej ako 50%.
10. V prípade bodu 9 písm. b) tohto článku môže vedecká rada navrhnúť vykonanie finančnej kontroly u prijímateľa podľa zákona č. 357/2015 Z. z.. V prípade neúčelného použitia finančných prostriedkov bude poskytovateľ postupovať v súlade so závermi kontroly.
11. V prípade bodu 9 písm. c) tohto článku sa osoba zodpovedná za riešenie projektu v mene prijímateľa nebude môcť uchádzať o dotáciu v oblasti zdravotníctva na účely výskumu a vývoja v nasledujúcej vyhlásenej verejnej výzve uverejnenej na webovom sídle Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky.
12. Poskytovateľ je oprávnený požadovať od prijímateľa vrátenie neoprávnene použitých finančných prostriedkov na základe hodnotenia členov vedeckej rady (v prípade bodu 9 písm. c) tohto článku) a vykonanej kontroly.
13. Taktiež, v prípade vykonanej administratívnej finančnej kontroly, finančnej kontroly na mieste hospodárenia alebo v prípade vnútorného auditu podľa zákona č. 357/2015 Z. z. hlavným riešiteľom voči spoluriešiteľovi a zistenom neoprávnenom použití poukázaných finančných prostriedkov je hlavný riešiteľ oprávnený požadovať od spoluriešiteľa vrátenie neoprávnene použitých finančných prostriedkov na základe vykonanej kontroly a následne ich poukázať na účet Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky.

Článok VI

Zmeny projektu

1. Poskytovateľ ani prijímateľ nemajú právny nárok na zmenu zamerania a cieľov projektu ani na akúkoľvek inú zmenu projektu, ktorá by viedla k zmene jeho zamerania a cieľov s výnimkou zmien podľa čl. III bodu 4.
2. Prijímateľ má právny nárok na vykonanie nasledovných zmien v projekte, ak sa tým neporuší ustanovenie bodu 1 tohto článku:
 - a) zmeny rozpočtu projektu presunom finančných prostriedkov zo štátneho rozpočtu medzi jednotlivými položkami ekonomickej klasifikácie určenými na bežné výdavky (príloha č. 2 tejto zmluvy, *Celkový a podrobný rozpočet projektu*), ak v priebehu jedného rozpočtového roka presun finančných prostriedkov spôsobí kumulatívne zmenu celkových finančných prostriedkov poskytnutých poskytovateľom určených na bežné výdavky do, resp. vrátane 20%,
 - b) zmeny rozpočtu projektu presunom finančných prostriedkov zo štátneho rozpočtu medzi jednotlivými položkami ekonomickej klasifikácie určenými na bežné výdavky (príloha č. 2 tejto zmluvy, *Celkový a podrobný rozpočet projektu*), ak v priebehu jedného rozpočtového roka presun týchto finančných prostriedkov spôsobí kumulatívne zmenu celkových finančných prostriedkov poskytnutých poskytovateľom určených na bežné výdavky o viac ako 20%,
 - c) zmena plánovaného harmonogramu projektu,
 - d) zmeny v riešiteľskom kolektíve s výnimkou zmeny na pozícii zodpovedného riešiteľa, resp. osoby zodpovednej za riešenie projektu v mene hlavného riešiteľa.

V prípade, že uvedené zmeny plánuje vykonať spoluriešiteľ podľa bodu 2 písm. a) až d) tohto článku, ak sa tým neporuší ustanovenie bodu 1 tohto článku, je povinný informovať hlavného riešiteľa projektu. Postup medzi hlavným riešiteľom a spoluriešiteľom upravuje zmluva o účasti na riešení projektu, pričom hlavný riešiteľ je povinný následne bezodkladne informovať o zmenách poskytovateľa, pričom záverečné zhodnotenie zmien je na poskytovateľovi.

3. Prijímateľ má právny nárok na vykonanie zmien rozpočtu projektu presunom finančných prostriedkov zo štátneho rozpočtu medzi jednotlivými položkami ekonomickej klasifikácie určených na kapitálové výdavky (príloha č. 2 tejto zmluvy, *Celkový a podrobný rozpočet projektu*). O všetkých zmenách súvisiacich so zmenou výšky finančných prostriedkov určených na kapitálové výdavky je prijímateľ povinný písomne informovať poskytovateľa doručením aktuálne platnej upravenej časti projektu a samostatného popisu vykonaných zmien. V prípade, že písomná informácia nebude spĺňať všetky potrebné náležitosti bude zamietnutá. O týchto zmenách rozhoduje poskytovateľ a musia byť vykonané po prijatí písomného súhlasu zo strany poskytovateľa.
4. Prijímateľ má právny nárok na vykonanie zmien rozpočtu projektu presunom finančných prostriedkov z iných zdrojov medzi jednotlivými položkami ekonomickej klasifikácie určenými na bežné a kapitálové výdavky pri dodržaní podmienky zabezpečenia najmenej 30% financovania projektu z iných zdrojov. O týchto zmenách je hlavný riešiteľ povinný písomne informovať poskytovateľa doručením aktuálne platnej upravenej časti projektu a samostatného popisu vykonaných zmien s uvedením

dátumu vykonanej zmeny do 30 pracovných dní odo dňa vykonania zmeny. V prípade, že písomná informácia nebude spĺňať všetky potrebné náležitosti bude zamietnutá. Všetky upravené časti projektu sa stávajú súčasťou zmluvy. V prípade, že uvedené zmeny plánuje vykonať spoluriešiteľ bezodkladne informuje hlavného riešiteľa. Postup medzi hlavným riešiteľom a spoluriešiteľom upravuje zmluva o účasti na riešení projektu.

5. Prijímateľ má právny nárok na vykonanie zmien rozpočtu navýšením, prípadne znížením, finančných prostriedkov z iných zdrojov pri dodržaní podmienky zabezpečenia najmenej 30% financovania projektu z iných zdrojov. O týchto zmenách je hlavný riešiteľ povinný písomne informovať poskytovateľa dorúčením aktuálne platnej upravenej časti projektu a samostatného popisu vykonaných zmien s uvedením dátumu vykonanej zmeny do 30 pracovných dní odo dňa vykonania zmeny. V prípade, že písomná informácia nebude spĺňať všetky potrebné náležitosti bude zamietnutá. Všetky upravené časti projektu sa stávajú súčasťou zmluvy. V prípade, že uvedené zmeny plánuje vykonať spoluriešiteľ bezodkladne informuje hlavného riešiteľa. Postup medzi hlavným riešiteľom a spoluriešiteľom upravuje zmluva o účasti na riešení projektu.
6. O zmenách uvedených v bode 2 písm. a) až d) tohto článku je hlavný riešiteľ povinný písomne informovať poskytovateľa dorúčením aktuálne platnej upravenej časti projektu a samostatného popisu vykonaných zmien. V prípade situácie podľa bodu 2 písm. a) tohto článku je prijímateľ povinný uviesť taktiež dátum vykonanej zmeny a doručiť aktuálne platnú upravenú časť projektu vrátane samostatného popisu zmien do 30 pracovných dní odo dňa vykonania zmeny. Všetky zmeny sa prikladajú k zmluve. V prípade, že písomná informácia o zmenách uvedených v bode 2 tohto článku zmluvy nebude spĺňať všetky potrebné náležitosti bude zamietnutá.
7. Akékoľvek iné zmeny v projekte nad rámec zmien uvedených v bode 2 tohto článku, ktoré nenarúšajú ustanovenie v bode 1 tohto článku musia byť vopred schválené poskytovateľom. Na akúkoľvek zmenu podľa predchádzajúcej vety nemá prijímateľ právny nárok.
8. Hlavný riešiteľ je povinný zaslať písomnú žiadosť o schválenie zmien podľa bodu 7 tohto článku minimálne 30 pracovných dní pred plánovanou zmenou. Žiadosť o schválenie zmien obsahuje identifikáciu zmeny, jej zdôvodnenie a novú aktualizovanú časť, ktorej sa zmena týka. V prípade, že žiadosť nebude obsahovať uvedené náležitosti, bude zamietnutá.
9. Výlučne hlavný riešiteľ komunikuje s Ministerstvom zdravotníctva Slovenskej republiky.
10. Zmeny, ktoré menia znenie zmluvy musia byť vykonané formou písomného dodatku k tejto zmluve, podpísaným tromi zmluvnými stranami najmenej 5 pracovných dní pred vykonaním požadovanej zmeny, ak poskytovateľ nerozhodne inak. V súvislosti s akceptáciou žiadosti o schválenie zmien môže byť v špecifických prípadoch o stanovisko požiadaná vedecká rada. O týchto špecifických prípadoch rozhoduje výlučne poskytovateľ.

11. Zmeny, ktoré sa týkajú príloh tejto zmluvy, s výnimkou zmien podľa bodu 2 písm. a) tohto článku, musia byť vykonané na základe písomného súhlasu poskytovateľa.
12. V prípade zmien podľa bodu 10 tohto článku je prijímateľ oprávnený uskutočniť požadované zmeny až po nadobudnutí platnosti a účinnosti dodatku k zmluve. V prípade zmien podľa bodu 11 tohto článku je prijímateľ oprávnený uskutočniť požadované zmeny až po prijatí písomného súhlasu poskytovateľa.

Článok VII

Správy, publicita

1. Hlavný riešiteľ predkladá priebežné správy a záverečnú správu v súlade s čl. III bodom 6 a 7 tejto zmluvy a správu o spoločenských a ekonomických prínosoch výsledkov riešenia projektu v súlade s bodom 5 tohto článku. Priebežné správy a taktiež záverečnú správu predkladá hlavný riešiteľ dotácie v písomnej podobe v slovenskom jazyku v troch vyhotoveniach a v elektronickej forme (napr. na CD nosiči, USB a pod.) a v jednom vyhotovení v anglickom jazyku na adresu poskytovateľa. Všetky písomné správy sa vyhotovujú v jednom origináli a v dvoch kópiách a v jednom vyhotovení v anglickom jazyku.
2. Priebežné správy pozostávajú z identifikačnej časti, odbornej správy a finančnej správy. Priebežné správy sú vypracovávané na predpísaných formulároch poskytovateľa a musia obsahovať najmä:
 - analýzu stavu riešenia projektu za sledované obdobie, popis vykonaných prác, progres v projekte počas monitorovaného obdobia,
 - popis výsledkov projektu dosiahnutých za monitorované obdobie (aj čiastkové),
 - problémy, riziká, odporúčania,
 - odchýlky od pôvodného plánu vrátane zdôvodnenia,
 - kópie prvej strany knižnej publikácie spolu s tirážou
 - kópie publikácií, abstraktov z kongresov, citácie a dokumenty, ktoré boli vyprodukované počas sledovaného obdobia a súvisia s projektom,
 - správy z vykonaných zahraničných ciest súvisiacich s riešením projektu,
 - potvrdenie o prijatí patentu, resp. hodnoverného dokladu o zavedení novej liečebnej alebo diagnostickej metódy alebo podané patentové prihlášky,
 - potvrdenie o uzatvorení medzinárodnej spolupráce a medzinárodnom grante v nadväznosti na riešenie problematiku, program organizovaného sympózia,
 - plánované aktivity na nasledujúce obdobie realizácie projektu, prípadné zmeny oproti schválenému harmonogramu a odôvodnenie týchto zmien, vychádzajúc zo skutočného stavu riešenia projektu,
 - potvrdenie o prijatí študenta doktorandského štúdia, resp. úspešné ukončenie štúdia obhajobou,
 - stav riešiteľského tímu.
3. Záverečná správa pozostáva z identifikačnej časti, odbornej správy a finančnej správy. Záverečná správa sa predkladá podľa čl. III bodu 7 tejto zmluvy a na predpísanom formulári poskytovateľa. Záverečná správa okrem iného musí obsahovať najmä:

- správu o vykonaných činnostiach,
- popis všetkých výsledkov získaných pri riešení úlohy, potvrdenie o prijatí patentu, resp. hodnoverného dokladu o zavedení novej liečebnej alebo diagnostickej metódy alebo podané patentové prihlášky,
- kópie prvej strany knižnej publikácie spolu s tirážou, kópie abstraktov z kongresov a úplné citácie všetkých publikovaných prác, súvisiacich s projektom popisujúcich získané výsledky, ohlasy na publikácie a najmä pre úlohy aplikovaného charakteru i spôsob využitia získaných výsledkov,
- potvrdenie o uzatvorení medzinárodnej spolupráce a medzinárodnom grante v nadväznosti na riešenie problematiky, program organizovaného sympózia,
- potvrdenie o prijatí študenta doktorandského štúdia, resp. úspešné ukončenie štúdia obhajobou,
- odovzdanie riešenia projektu,
- odborné zhodnotenie projektu.

4. Finančné správy (ako súčasť priebežných správ a záverečnej správy) musia obsahovať najmä:

- tabuľkové porovnanie schváleného celkového a podrobného rozpočtu na základe zmluvy o poskytnutí dotácie z rozpočtovej kapitoly Ministerstva zdravotníctva a najaktuálnejšej schválenej verzie celkového a podrobného rozpočtu v monitorovanom období,
- čestné vyhlásenie štatutárneho orgánu, že poskytnuté finančné prostriedky boli čerpané v súlade so zmluvou o poskytnutí dotácie z rozpočtovej kapitoly Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky, avízo o vrátení výnosov z poskytnutej dotácie, avízo o vrátení nevyčerpanej dotácie na účet Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky.

5. Pri zverejňovaní akýchkoľvek výsledkov alebo čiastkových výsledkov projektu, na ktorý prijímateľ získal finančnú podporu poskytovateľa, musí prijímateľ na viditeľnom mieste zverejniť poznámku: *„Táto práca bola podporovaná Ministerstvom zdravotníctva Slovenskej republiky v rámci projektu s registračným číslom 2019/43-UKMT-6“*. V prípade zverejnenia v anglickom jazyku bude znenie nasledovné: *„This work was supported by Ministry of Health of the Slovak Republic under the project registration number 2019/43-UKMT-6“*, v prípade medzinárodnej spolupráce je možné použiť medzinárodne dohodnutú formu oznamu.

6. Poskytovateľ si vyhradzuje právo požadovať od prijímateľa ďalšie správy a informácie o priebehu projektu nad rámec správ uvedených v tomto článku.

Článok VIII

Zúčtovanie a vyúčtovanie dotácie

1. Podľa § 8a ods. 7 zákona č. 523/2004 Z. z. podlieha použitie dotácií povinnému zúčtovaniu so štátnym rozpočtom, ktorého spôsob určuje Ministerstvo financií Slovenskej republiky; pri zúčtovaní finančných vzťahov so štátnym rozpočtom sa nevyčerpané prostriedky nevracajú, ak ich suma nepresiahne 5 eur (slovom päť eur). Termín na odvod výnosov z prostriedkov štátneho rozpočtu je najneskôr k termínu povinného zúčtovania so štátnym rozpočtom.
2. Termín vyúčtovania určuje poskytovateľ, pričom hlavný riešiteľ je informovaný o termíne vyúčtovania prostredníctvom oficiálneho oznámenia listom. Postup medzi hlavným riešiteľom a spoluriešiteľom upravuje zmluva o účasti na riešení projektu.
3. Originály finančných účtovných dokladov je prijímateľ povinný archivovať po dobu najmenej 5 rokov od ukončenia projektu, t.j. od uplynutia dátumu podľa čl. I bodu 5 tejto zmluvy.
4. V prípade, že hlavný riešiteľ dotácie nie je schopný dodržať stanovený termín vyúčtovania dotácie, je povinný požiadať Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky o predĺženie termínu. Žiadosť musí byť Ministerstvu zdravotníctva Slovenskej republiky zaslaná najneskôr do 15 pracovných dní pred stanoveným termínom vyúčtovania. Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky nie je povinné žiadosti vyhovieť, je však povinné o nej rozhodnúť a rozhodnutie zaslať hlavnému riešiteľovi dotácie. Postup medzi hlavným riešiteľom a spoluriešiteľom upravuje zmluva o účasti na riešení projektu.
5. Za správnosť údajov uvedených vo finančnom vyúčtovaní zodpovedá osoba, ktorá podpisuje vyúčtovanie poskytnutej dotácie a štatutárny orgán hlavného riešiteľa.
6. V prípade zistenia nedostatkov v súvislosti s dodržaním maximálnej hospodárnosti, efektívnosti alebo účinnosti použitia dotácie v súlade s § 19 ods. 3 zákona č. 523/2004 Z. z. poskytovateľ zastaví poskytovanie ďalších finančných prostriedkov prijímateľovi, až do ich odstránenia.
7. V prípade, že hlavný riešiteľ dotácie nepredloží v termíne stanovenom poskytovateľom finančné vyúčtovanie, alebo neodstráni nedostatky v stanovenom termíne, je povinný poskytnutú dotáciu v plnom rozsahu vrátiť na účet poskytovateľa.
8. Pre potreby vyúčtovania je komunikácia v súvislosti s použitím finančných prostriedkov zo strany spoluriešiteľa zabezpečená hlavným riešiteľom. V tomto prípade je hlavný riešiteľ oprávnený vyžadovať všetky potrebné doklady preukazujúce účel použitia poskytnutých finančných prostriedkov, pričom spôsob komunikácie je určený písomnou formou a lehota zaslania dokladov a postup zo strany spoluriešiteľa voči hlavnému riešiteľovi určuje hlavný riešiteľ. Výhradne hlavný riešiteľ komunikuje s poskytovateľom.

Článok IX

Sankcie

1. V prípade, že prijímateľ poruší finančnú disciplínu v zmysle § 31 ods. 1 zákona č. 523/2004 Z. z. je povinný odvieť finančné prostriedky vo výške porušenia finančnej disciplíny, penále a pokutu podľa § 31 ods. 3 až 6 zákona č. 523/ 2004 Z. z..
2. Štatutárny orgán prijímateľa je povinný priebežne kontrolovať priebeh prác spojených s realizáciou projektu a čerpanie poskytnutých finančných prostriedkov. Ak zistí, porušenia tejto zmluvy, predpisov o hospodárení s majetkom štátu, alebo porušenie finančnej disciplíny v zmysle zákona č. 523/2004 Z. z. pozastaví realizáciu platieb a bezodkladne písomne informuje o tejto skutočnosti poskytovateľa.
1. V prípade, ak prijímateľ nesplní niektorú z povinností vyplývajúcich z tejto zmluvy, poskytovateľ má právo:
 - a) odstúpiť od zmluvy a požadovať od prijímateľa vrátenie poskytnutej dotácie. Výpovedná lehota je určená na 30 pracovných dní a začína plynúť od prvého dňa nasledujúceho mesiaca po doručení písomného odstúpenia od zmluvy druhej zmluvnej strane,
 - b) pozastaviť financovanie projektu s okamžitou účinnosťou na obdobie stanovené poskytovateľom. Akékoľvek čerpanie finančných prostriedkov udelených poskytovateľom po doručení písomného oznámenia o pozastavení financovania sa považuje za neoprávnené až do momentu doručenia písomného oznámenia poskytovateľa o ukončení tohto pozastavenia,
 - c) ukončiť financovanie projektu s okamžitou účinnosťou. Akékoľvek čerpanie finančných prostriedkov po doručení písomného oznámenia o ukončení financovania sa považuje za neoprávnené.

Uvedené práva nadobúdajú účinnosť dňom doručenia písomného oznámenia prijímateľovi s výnimkou písm. a) tohto článku.

Hlavný riešiteľ je povinný vrátiť poskytovateľovi poskytnutú dotáciu na riešenie projektu do 30 pracovných dní od vypovedania zmluvy (písm. a) tohto článku) alebo ukončenia financovania projektu s okamžitou účinnosťou (písm. c) tohto článku) na účet poskytovateľa. Postup medzi hlavným riešiteľom a spoluriešiteľom upravuje zmluva o účasti na riešení projektu.

4. V prípade neúčelného, nehospodárneho, neefektívneho alebo neúčinného čerpania a použitia finančných prostriedkov, resp. čerpania a použitia finančných prostriedkov v rozpore s podmienkami stanovenými v zmluve je prijímateľ povinný na základe oznámenia poskytovateľa vrátiť tieto finančné prostriedky na účet poskytovateľa.

Článok X

Ukončenie zmluvného vzťahu

1. Hlavný riešiteľ môže odstúpiť od zmluvy zaslaním písomnej žiadosti poskytovateľovi 60 pracovných dní pred dňom nadobudnutia účinnosti tejto žiadosti s uvedením dôvodov. V prípade akceptácie tejto žiadosti poskytovateľom a v súlade s bodom 2 tohto článku, poskytovateľ:

- a) vyzve prijímateľa na realizáciu oponentského konania a ďalej sa postupuje v zmysle čl. V bodu 2 tejto zmluvy a prijímateľ je povinný dodať záverečnú správu,
 - b) zrealizuje fyzickú kontrolu projektu v súlade s čl. V bodom 1 tejto zmluvy a prijímateľ je povinný dodať záverečnú správu.
2. Pred riadnym splnením záväzkov podľa tejto zmluvy, t. j. pred skončením jej platnosti, môže poskytovateľ odstúpiť od zmluvy a hlavný riešiteľ je povinný do 30 pracovných dní bezodkladne vrátiť poskytnutú dotáciu poskytovateľovi v plnom rozsahu.
3. Odstúpenie od zmluvy je účinné dňom doručenia písomného oznámenia poskytovateľa o odstúpení hlavného riešiteľa.
4. V prípade odstúpenia od zmluvy zo strany spoluriešiteľa informuje o tejto skutočnosti hlavného riešiteľa, ktorý ustanoví ďalší postup a v prípade potreby bude o tejto skutočnosti informovať hlavný riešiteľ poskytovateľa.

Článok XI

Vlastníctvo výsledkov projektu

1. Výsledky projektu sú spoločným vlastníctvom zmluvných strán v miere, akou spolufinancujú projekt. Jedna zmluvná strana môže poskytnúť výsledky projektu inému subjektu až po predchádzajúcom písomnom súhlase zmluvnej strany.
2. Prijímateľ zabezpečí ochranu výsledku / výsledkov riešenia projektu.
3. V otázkach ochrany duševného vlastníctva sa zmluvné strany riadia príslušnými právnymi predpismi, najmä zákonom č. 185/2015 Z. z. Autorským zákonom, zákonom č. 527/1990 Zb. o vynálezoch, priemyselných vzoroch a zlepšovacích návrhoch v znení neskorších predpisov, zákonom č. 435/2001 Z. z. o patentoch, dodatkových ochranných osvedčeniach a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov, zákonom č. 90/1993 Z. z. o opatreniach v oblasti priemyselného vlastníctva v znení neskorších predpisov, zákonom č. 444/2002 Z. z. o dizajnoch v znení neskorších predpisov a zákonom č. 517/2007 Z. z. o úžitkových vzoroch a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov. Všetky majetkové práva sa po ukončení projektu uvedú do súladu, najmä podľa príslušných ustanovení zákona č. 278/1993 Z. z. o správe majetku štátu v znení neskorších predpisov.
4. Zmluvné strany sú oprávnené použiť výsledok projektu, ktorý je chránený právom priemyselného alebo iného duševného vlastníctva len na účel majiteľa práv k priemyselnému a inému duševnému vlastníctvu.
5. Využitie výsledkov projektu nad rámec cieľov projektu, pre podnikateľskú a inú činnosť, podlieha súhlasu poskytovateľa.
6. Spory, ktoré vzniknú medzi zmluvnými stranami vo veciach vlastníctva výsledkov úlohy, sa budú zmluvné strany snažiť vyriešiť cestou mimosúdneho zmieru.
7. Práva a záväzky vyplývajúce z vlastníctva k riešeniu projektu prechádzajú v odôvodnených prípadoch na právnych nástupcov zmluvných strán.

8. Hore uvedené práva a povinnosti zmluvných strán vo veci vlastníctva zostávajú v platnosti aj po ukončení platnosti tejto zmluvy, a to časovo neobmedzene k nechráneným výsledkom riešenia úlohy a počas doby platnosti priemyselného práva k chráneným výsledkom riešenia úlohy.

Článok XII

Záverečné ustanovenia

1. Táto zmluva nadobúda platnosť dňom jej podpísania oboma zmluvnými stranami a účinnosť dňom, ktorý nasleduje po dni zverejnenia v Centrálnom registri zmlúv. Projekt je zverejňovaný v Centrálnom registri projektov.
2. Zmluvné strany berú na vedomie, že podľa § 5a ods. 1 zákona č. 211/2000 Z. z. o slobodnom prístupe k informáciám v znení neskorších predpisov ide v prípade tejto zmluvy a jej dodatkov o povinne zverejňovanú zmluvu.
3. Zmluva sa uzatvára na dobu určitú podľa čl. I bodu 5 tejto zmluvy.
4. Poskytovateľ a hlavný riešiteľ sa zaväzujú písomne a bez zbytočného odkladu oznámiť druhej zmluvnej strane všetky zmeny identifikačných údajov, uvedených v tejto zmluve, resp. akúkoľvek inú zmenu skutočností a právnych pomerov, ktoré by mohli mať vplyv na práva alebo záväzky vyplývajúce z tejto zmluvy. V prípade akýchkoľvek zmien zo strany spoluriešiteľa je táto zmluvná strana povinná informovať hlavného riešiteľa, ktorý následne po vyhodnotení konkrétnej žiadosti informuje poskytovateľa. O zmenách zo strany poskytovateľa informuje poskytovateľ výhradne hlavného riešiteľa.
5. Zmeny k tejto zmluve je možné vykonať len na základe súhlasu zmluvných strán formou písomných dodatkov k zmluve, s výnimkou zmien uvedených v čl. III ods. 4, VI bode 2, 3, 4 a v bode 5.
Za zmenu zmluvy je potrebné považovať aj zmenu ktorejkoľvek zmluvnej strany, t.j. najmä zmenu fyzickej osoby, zmenu označenia právnickej osoby, vrátane zmeny jej právnej formy.
6. Zmluvné strany sa zaväzujú riešiť svoje spory dohodou. V prípade, ak sa zmluvné strany nedohodnú, je akákoľvek zmluvná strana oprávnená sa s vecou obrátiť na súd.
7. Táto zmluva je vyhotovená v piatich rovnocenných exemplároch, pričom dva originály ostávajú u prijímateľa a hlavný riešiteľ je zodpovedný za to, aby sa jeden originál zmluvy dostal do rúk spoluriešiteľa, a tri originály ostávajú u poskytovateľa.
8. Neoddeliteľnou súčasťou zmluvy sú nasledovné prílohy:
Príloha č. 1 – Vyplnený projekt (*Projektový formulár a Opisný formulár projektu*)
Príloha č. 2 – Rozpočet projektu (*Celkový a podrobný rozpočet projektu*)
9. Počas realizácie projektu sa zmluvné strany riadia všeobecne záväznými právnymi predpismi a ostatnými predpismi vzťahujúcimi sa k tejto zmluve, ktorými sú najmä: zákon č. 525/2010 Z. z., zákon č. 578/2004 Z. z. o poskytovateľoch zdravotnej starostlivosti, zdravotníckych pracovníkoch, stavovských organizáciách v zdravotníctve a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov, Občiansky zákonník, zákon č. 343/2015 Z. z. o verejnom obstarávaní a o zmene a doplnení

niektorých zákonov v neskorších predpisov, zákon č. 523/2004 Z. z., zákon č. 18/1996 Z. z. o cenách v znení v neskorších predpisov, zákon o štátnom rozpočte na príslušný rozpočtový rok.

10. Poskytovateľ si vyhradzuje právo znížiť výšku dotácie z dôvodu nedostatku finančných prostriedkov v rozpočte v súvislosti s viazaním výdavkov štátneho rozpočtu, o čom písomne upovedomí hlavného riešiteľa. Úlohou hlavného riešiteľa je upozorniť na túto skutočnosť spoluriešiteľa. V takomto prípade poskytovateľ nezodpovedá prijímateľovi za vzniknuté výdavky, prípadne škody.
11. Zmluvné strany vyhlasujú, že ich spôsobilosť a voľnosť uzavrieť túto zmluvu, ako aj spôsobilosť k súvisiacim právnym úkonom nie sú žiadnym spôsobom obmedzené alebo vylúčené. Zmluvné strany si zmluvu riadne prečítali, porozumeli jej obsahu a na znak súhlasu s ňou ju slobodne a vážne podpisujú.
12. Prijemca čestne vyhlasuje, že všetky údaje uvedené v tejto zmluve, vrátane jej príloh, sú úplné, pravdivé, presné a poskytnuté dobrovoľne.

V Bratislave dňa ...

V Martine dňa ...

.....

.....

ministerka zdravotníctva

dekanka

poskytovateľ

hlavný riešiteľ

V Martine dňa ...

V Martine dňa ...

.....

.....

.....

.....

.....

.....

spoluriešiteľ

spoluriešiteľ

Vyplnený projekt

(Projektový formulár a Opisný formulár projektu)

Rozpočet projektu

(Celkový a podrobný rozpočet projektu)

PROJEKTOVÝ FORMULÁR

Príloha č. 3. 1. A. / SJ

VV-2019-P1-SJ		Základné informácie o projekte
01	Identifikačné číslo projektu	2019/42-UKMT-6
02	Názov projektu	Vývoj inovatívnych diagnostických metód a postupov pre personalizáciu liečby extraezofágových prejavov pažerákovej refluxovej choroby
03	Akronym projektu	RESPIGER
04	Podporovaná oblasť zo schváleného zoznamu na daný rok	Inovatívne diagnostické a terapeutické postupy a produkty personalizovanej/precíznej medicíny
05	Súhrnná informácia o projekte	Projekt je zameraný na vývoj systému, ktorý s použitím umelej inteligencie zmení diagnosticko – terapeutický proces u pacientov s extraezofágovými prejavmi pažerákovej refluxovej choroby. V súčasnosti vzhľadom na komplexnú patofyziológiu týchto prejavov nie je k dispozícii adekvátny diagnostický postup, ktorý by identifikoval pacientov, ktorí budú mať prospech z nasadenej liečby. Projekt predpokladá akvizíciu dát pomocou štandardných diagnostických modalít a tiež realizáciu vyšetrení, ktoré objasnia patofyziológiu vzniku extraezofágových prejavov u toho – ktorého pacienta. Použijeme multimodálne testovanie pažeráka a novovyvinutý systém merania intragastrického tlaku. Údaje zo štandardných aj experimentálnych diagnostických modalít sa zanalyzujú pomocou neurónovej siete. Keď budeme neurónovú sieť "učiť" zadávaním údajov - výsledkov klinických a experimentálnych vyšetrení, typu a úspešnosti liečby, bude počítačový program (neurónová sieť) postupne s čoraz väčšou pravdepodobnosťou schopný predpovedať, ktorá liečba bude úspešná a neskôr aj identifikovať kľúčové parametre vyšetrení (zjednodušiť diagnostiku). Je to prvá aplikácia postupov umelej inteligencie pre diagnostiku, liečbu a usmernenie výskumu extraezofágového refluxu.
06	Ciele navrhovaného projektu	Predkladaný projekt predpokladá realizáciu vzájomne sa dopĺňujúcich aktivít. - Validácia personalizovaných manometrických, pH metrických a impedančných modalít - analýza konvenčných manometrických, pH metrických a impedančných parametrov - analýza nových impedančných a manometrických parametrov v identifikácii rizikových faktorov extraezofágového refluxu - detekcia a analýza asociácie reflux – kašeľ pomocou modelu neuronálnych sietí - vypracovanie modelu prediktorov úspešnosti liečby inhibítorom protónovej pumpy (PPI) - objasňovanie fundamentálnych mechanizmov vedúcich k symptómom mimopážerákového refluxu (translačné štúdie) - stanovenie senzitivity kašľového reflexu pred a po liečbe PPI, analýza vzťahu efektivity liečby a nových manometrických a impedančných parametrov - priama multimodálna stimulácia pažerákových nociceptorov ako možnosť ovplyvnenia chronického kašľa - stratifikácia pacientov podľa dominujúceho patomechanizmu tvorby symptómov ako cesta k personalizovanej terapii
07	Žiadateľ	Jesseniova lekárska fakulta v Martine Univerzity Komenského v Bratislave
08	Zodpovedný riešiteľ	
09	Požadované finančné prostriedky z MZ SR (v EUR)	81 600 EUR
10	Spolufinancovanie projektu (v EUR)	41 500 EUR
11	Celkové náklady na projekt (v EUR)	123 100 EUR
VV-2019-P2.1-SJ		Základné informácie o riešiteľskej organizácii
Žiadateľ		
01	Názov organizácie	Jesseniova lekárska fakulta v Martine Univerzity Komenského v Bratislave
02	Adresa organizácie	Malá hora 10701/4A, 036 01 Martin
03	IČO	00397865
04	Právna forma organizácie	Verejnoprávna inštitúcia
05	Sektor	Sektor vysokých škôl
06	Platca DPH	Áno
07	Finančný manažér projektu	

08	Telefón	
	E-mail	
	Oprávnená osoba na podpis zmluvy v mene žiadateľa	
	Telefón	
	E-mail	

VV-2019-P2.2-SJ		Základné informácie o zodpovednom riešiteľovi
01	Meno a priezvisko, Titul	
02	Funkcia; pozícia	Odborný asistent
03	Telefón	
	E-mail	
04	Zamestnávateľ	Univerzita Komenského v Bratislave Jesseniova lekárska fakulta v Martine
	Adresa	Malá Hora 10701/4A 036 01 Martin
	Telefón	
	E-mail	
05	Odborná špecializácia	gastroenterológ
06	Najvýznamnejšie publikácie za posledných 5 rokov alebo ID výskumníka	1. The infusion of menthol into the esophagus evokes cold sensations in healthy subjects but induces heartburn in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD). Banovcin P, Duricek M, Zatko T, Liptak P, Hyrdel R, Kollarik M. Dis Esophagus. 2019 Apr 25 Citácie: práve publikovaná práca 2. Acidic Pharyngeal Reflux Does Not Correlate with Symptoms and Laryngeal Injury Attributed to Laryngopharyngeal Reflux. Duricek M, Banovcin P, Halickova T, Hyrdel R, Kollarik M. Dig Dis Sci. 2019 May;64(5):1270-1280. Citácie: 2019 - DeMeester, S. R. - In: Digestive Diseases and Sciences, roč. 64, č. 5, 2019 ; s. 1070-1071 ; SCI ; SCOPUS 3. Studies on the regulation of transient lower esophageal sphincter relaxations (TLESRs) by acid in the esophagus and stomach. Banovcin P Jr, Halicka J, Halickova M, Duricek M, Hyrdel R, Tatar M, Kollarik M. Dis Esophagus. 2016 Jul;29(5):484-9 Citácie: 2015 - Lin, L. - Ran, Y.-M. - Lang, X.-Q. - He, Y.-Q. - Chen, Q. - Ji, L. - Yang, M. - The differences in esophageal motility and its clinical significance between the patients with typical and atypical symptoms of non-erosive reflux disease. - In: Medical Journal of Chinese People's of non-erosive refluX disease, roč. 40, č. 12, 2015 ; s. 999-1002 2016 - Sankaran, J. - Qureshi, A. H. - Woodley, F. - Splaingard, M. - Jadcherla, S. R. - In: Journal of Pediatrics, roč. 179, december, 2016 ; s. 42-48 ; SCI ; SCOPUS 2017 - Dai, Y. K. - Zhang, Y. Z. - Li, D. Y. - Ye, J. T. - Chen, W. J. - Hu, L. - In: Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2017 ; čl. č. 9591319 ; SCI ; SCOPUS 2017 - Strachan, T. - Melter, J. - Barabasová, A. - Miškovská, M. - Ferenc, P. - Fábry, J. - Bánovčin, P. - In: Česko-Slovenská Pediatrie, roč. 72, č. 3, 2017 ; s. 176-181 ; SCOPUS 4. Acid infusion into the esophagus increases the number of meal-induced transient lower esophageal sphincter relaxations (TLESRs) in healthy volunteers. Halicka J, Banovcin P Jr, Halickova M, Demeter M, Hyrdel R, Tatar M, Kollarik M. Neurogastroenterol Motil. 2014 Oct;26(10):1469-76 Citácie: 2015 - Parekh, P. J. - Johnson, D. A. - In: Techniques in Gastrointestinal Endoscopy, roč. 17, č. 2, 2015 ; s. 53-61 ; SCOPUS 2016 - Ďuriček, M. - Schnierer, M. - In: Gastroenterologie a Hepatologie, roč. 70, č. 4, 2016 ; s. 305-309 ; SCOPUS 2017 - Tolone, S. - Savarino, E. - Docimo, L. - In: Minerva Gastroenterologica e Dietologica, roč. 63, č. 3, 2017 ; s. 235-248 ; SCI ; SCOPUS 2017 - Strachan, T. - Melter, J. - Barabasová, A. - Miškovská, M. - Ferenc, P. - Fábry, J. - Bánovčin, P. - In: Česko-Slovenská Pediatrie, roč. 72, č. 3, 2017 ; s. 176-181 ; SCOPUS

		5. Peroral endoscopic myotomy in achalasia and large epiphrenic diverticulum. Demeter M, Bánovčin P Jr, Ďuriček M, Kunda R, Hyrdel R. Dig Endosc. 2018 Mar;30(2):260-262. Citácie: 2019 - Sato, H. - Takeuchi, M. - Hashimoto, S. - Mizuno, K. I. - Furukawa, K. - Sato, A. - Yokoyama, J. - Terai, S. - In: World Journal of Gastroenterology, roč. 25, č. 12, 2019 ; s. 1457-1464 ; SCI ; SCOPUS 2019 - Yang, J. - Zeng, X. H. - Yuan, X. L. - Chang, K. - Sanaei, O. - Fayad, L. - Kumbhari, V. - Singh, V. - Kalloo, A. N. - Hu, B. - Khashab, M. A. - In: Endoscopy, roč. 51, č. 4, 2019 ; s. 346-349 ; SCI ; SCOPUS 2019 - Nabi, Z. - Ramchandani, M. - Darisetty, S. - Kotla, R. - Reddy, D. N. - In: VideoGIE, roč. 4, č. 1, 2019 ; s. 14-16 ; SCOPUS 2019 - Beyna, T. - Kandler, J. - Neuhaus, H. - In: VideoGIE, roč. 4, č. 2, 2019 ; s. 62-65 ; SCOPUS
07	Prehľad projektov zodpovedného riešiteľa v oblasti výskumu a vývoja v doméne zdravotníctva	-
08	Počet – Projekty zodpovedného riešiteľa realizované v priebehu posledných 5 rokov	-
09	Celková citovanosť v SCI / ISI	-

VV-2019-P2.3-SJ		Základné informácie o spoluriešiteľskej organizácii
Spoluriešiteľská organizácia		
01	Názov organizácie	Univerzitná nemocnica Martin
02	Adresa organizácie	Kollárova 2, 036 59 Martin
03	IČO	00365327
04	Právna forma organizácie	Príspevková organizácia
05	Sektor	Nemocnica v pôsobnosti rezortu MZ SR
06	Platca DPH	áno
07	Oprávnená osoba na podpis zmluvy v mene žiadateľa	
	Telefón	
	E-mail	

V-2019-P2.4.1-SJ		Zoznam riešiteľov			
01	Zoznam zamestnancov priamo podieľajúcich sa na riešení projektu				
Meno a priezvisko		Tituly	Pracovné zaradenie	IČO organizácie	Počet hodín
		MUDr., PhD.	odborný asistent	00397865	2019- 100 2020- 200 2021-200 500
		MUDr., PhD.	odborný asistent	00397865	2019- 100 2020-200 2021-200 500
		MUDr., PhD.	lekár	00365327	2019- 150 2020-300 2021-300 750
		MUDr., PhD.	interný doktorand	00397865	2019- 150 2020- 300 2021- 300 750
		Ing.	interný doktorand	00397865	2019- 100 2020- 200 2021- 200

				500
	RNDr., PhD.	Výskumný pracovník	00397865	2019- 100 2020- 200 2021-200 500
	Prof. Mgr., PhD.	profesor	00397865	2019- 100 2020- 200 2021- 200 500

V-2019-P2.4.2-SJ			Zoznam riešiteľov
02	Ostatní zamestnanci	Celkový počet ostatných osôb	-
		Súhrnná kapacita ostatných osôb v hodinách	-
03	Spolu	Celkový počet zamestnancov	7
		Súhrnná kapacita zamestnancov v hodinách	4000

VV-2019-P2.5-SJ		Projektový manažér / Vedúci projektu (Kontaktná osoba, ak je iná ako zodpovedný riešiteľ, poverená štatutárnym zástupcom žiadateľa vykonávať administratívne vedenie projektu.)
01	Meno a priezvisko, Tituly	
	Telefón	
	Email	

VV-2019-P2.6-SJ		Existujúca infraštruktúra (Opíšte existujúcu infraštruktúru, v členení podľa jednotlivých zapojených organizácií, ktorá sa bude využívať pre prácu na projekte.)
		V rámci existujúcej infraštruktúry disponuje Interná klinika – gastroenterologická JLF UK a UNM systémom umožňujúcim realizáciu pažerákovej manometrie s vysokým rozlíšením a systémom merania 24 hod. pH metrie s impedanciou. Disponuje expertízou v hodnotení týchto meraní a akvizícii konvenčných a nových parametrov, ktoré toto meranie poskytuje (Bánovčin, Ďuriček, Lipták, Mazúr). Z experimentálnych modalít disponuje systémom umožňujúcim stanovenie senzitivity kašľového reflexu (Ďuriček, Mazúr). Spoluriešiteľ projektu (Klčo) vyvinul oktonionovú neurálnu sieť (octonionic neural network - ONN), ktorá je v súčasnosti validovaná na analýzu biologických javov. V súčasnosti prebieha zdokonaľovanie novovyvinutého prototypu intragastrického zariadenia (Martinček) schopného opticky detegovať tranzientné relaxácie dolného pažerákového zvierača, ktoré sú kľúčové v patofyziológii pažerákovej refluxovej choroby.

OPISNÝ FORMULÁR PROJEKTU

Príloha č. 3. 1. B. / SJ

VV-2019-R-SJ	Vecný zámer projektu
Identifikačné číslo projektu	2019/43-UKMT-6
Názov projektu	Vývoj inovatívnych diagnostických metód a postupov pre personalizáciu liečby extraezofágových prejavov pažerákovej refluxovej choroby
Akronym projektu	RESPIGER

VV-2019-R-SJ	Vecný zámer projektu
A Východisková situácia	Extraezofágové prejavy pažerákovej refluxovej choroby (gastroesophageal reflux disease - GERD) sú v súčasnosti závažným diagnostickým, terapeutickým a socio-ekonomickým problémom (Gong 2017). Ide predovšetkým o závažné chronické respiračné ochorenia ako astma bronchiale, chronická laryngitída, faryngitída, pľúcna fibróza, pri ktorých sa ustanovila asociácia s GERD (Vakil 2006). Okrem toho, extraezofágový GERD sa podieľa na vzniku nešpecifických ťažkostí, z ktorých medzi najčastejšie patrí kašeľ, ťažkosti s dýchaním resp. dusenie sa (Belafsky 2002). Tieto ochorenia a symptómy majú vysokú prevalenciu, čo výrazne zvyšuje morbiditu obyvateľstva. Náklady na manažment extraezofágového GERD násobne prevyšujú náklady na "klasický" GERD. Napriek tomu, že sa predpokladá asociácia GERD s týmito ochoreniami a symptómami, hlavným problémom je ustanovenie kauzálnej súvislosti. Navyše, že u jednotlivých pacientov môžu ochorenia, resp. symptómy vznikajú odlišnými patomechanizmami. V tomto projekte budeme riešiť tento problém pomocou najnovších diagnostických metód zavedených na našom pracovisku v základe medzinárodných spoluprác (vyšetrenie funkcie UES a hypofaryngu a protekcie dýchacích ciest pred mikroaspiráciou, využitie multimodálneho testovania citlivosti pažeráka, stanovenie citlivosti kašľového reflexu) pre identifikáciu patofyziologických mechanizmov a následnú stratifikáciu pacientov pre personalizovanú liečbu s využitím objektívneho algoritmu neurónovej siete. Manažment týchto pacientov vyžaduje multiodborový prístup zahrňujúci opakované vyšetrenie gastroenterológom, ORL špecialistom, pneumológom a alergiológom, čo znamená veľkú záťaž pre pacienta a navyšovanie diagnostických aj terapeutických nákladov. Štandardné diagnostické metódy sú nepresné. Ezofago - gastro - duodenoskopia umožňuje len detekciu refluxnej ezofagitídy, tá má ale u pacientov s extraezofágovým GERD len nízku prevalenciu (Lai 2008). Laryngoskopické vyšetrenie sice umožňuje detekciu diskretných zmien na hrtane a hlasivkách spôsobených refluxom, avšak s výraznou variabilitou výsledku medzi vyšetrujúcimi lekármi (Zerbib 2013). Kvantifikácia symptómov s použitím dotazníku je nepresná a má vysoké riziko falošne pozitívneho výsledku. Liečba je preto založená na empirii a predpokladá užívanie vysokých dávok inhibítorov protónovej pumpy (PPI), a to až počas 6 mesiacov. Tento postup je ale zaťažovaný zlou compliance pacientov, nereflektuje individuálne

	patomechanizmy navodenia ťažkostí a spôsobuje výrazné nadužívanie PPI. Dôsledkom je, že PPI bývajú často nasadzované pacientom, u ktorých reflux nie je za ťažkosti zodpovedný, čo prispieva k nízkej účinnosti liečby a k potrebe ďalšej diagnostiky. Ani z hľadiska farmakoekonomy teda nejde o optimálne riešenie. Pre terapeutický manažment týchto pacientov je preto kľúčová stratifikácia na základe patomechanizmu vzniku ochorení a symptómov. Na základe nej by bolo možné nasadzovať personalizovanú liečbu, ktorá bude cielene zasahovať do patofyziologického procesu genézy ťažkostí. Nedávny technologický rozvoj viedol k vývoju sofistikovaných a inovatívnych diagnostických modalít. 24 hodinové monitorovanie zmien pH v pažeráku a hypofaryngu (24 hodinová dvojkanálová pH metria/impedancia) prináša komplexné a detailné informácie o refluxáte (množstvo, zloženie a i.), a to nielen v pažeráku, ale aj vo faryngu v tesnej blízkosti dýchacích ciest (Hayat 2014, Zerbib 2013). Keďže ide o novú diagnostickú metódu, nie je zatiaľ široko etablovaná. Predpokladá sa ale, že konvenčné výstupy z merania o množstve refluxátu môžu podliehať dennodennej variabilite. Recentne sa podarilo identifikovať parametre pH metrie s impedanciou v distálnom pažeráku, ktoré reflektujú dlhodobý vplyv refluxátu na sliznicu pažeráka, jej integritu a očisťovaciu schopnosť (Frazzoni 2017). Pre extraezofágový GERD ale zatiaľ nie sú v tejto súvislosti k dispozícii žiadne údaje. Existujú tiež prvé zmienky ohľadne systému, ktorý je schopný počas endoskopického vyšetrenia pomocou katétra zavedeného cez pracovný kanál endoskopu kontinuálne zvyšovať intragastrický tlak. Tento katéter je vybavený tlakovým senzorom v žalúdku, ktorý tento tlak zaznamenáva. Predbežné výsledky naznačujú, že nízka prahová hodnota intragastrického tlaku, pri ktorej vznikne tranzientná relaxácia dolného pažerákového zvierača (TLESR) (<20 mmHg) koreluje s časom expozície kyseline zachyteným pH metricky. Táto nízka prahová hodnota je teda pravdepodobne jedným z patofyziologických mechanizmov GERD. Nevýhodou systému je, že sa vykonáva počas endoskopie, čo je jednak nekomfortné pre pacienta, jednak mení tlakové pomery v pažeráku a žalúdku a môže znižovať presnosť vyšetrenia. Naše pracovisko disponuje prototypom miniinvazívneho systému schopného intragastricky retrográdne umiestnenou vysokorozlišovacou kamerou sledovať zo subkardiálnej oblasti TLESR. Naše pracovisko v posledných rokoch validovalo nový typ katétrov dvojkanalovej pH metrie s impedanciou. Katétre sú špecificky dizajnované pre príslušného pacienta, čo významne zlepšuje presnosť merania a výsledky s ich použitím sme prezentovali na popredných európskych a svetových konferenciách (UEG 2015, 2016, 2017, 2018, DDW 2018, 2019). Naše vedecké zameranie sa dlhodobo orientuje na objasňovanie patogenézy GERD a jeho extraezofágových prejavov (Ďuriček, abstrakt UEG
--	---

		2017). Máme skúsenosti s používaním experimentálnych metód v respirológii (vyšetrovanie citlivosti dýchacích ciest) aj v gastroenterológii (chemická stimulácia pažeráka) (Ďuriček 2018). Absolvovali sme študijný pobyt zameraný na multimodálnu stimuláciu pažeráka (Leuven 2018). Spolupracujeme s Ústavom Patologickej fyziológie, Klinikou tuberkulózy a pľúcnych chorôb a podarilo sa nám nadviazať spoluprácu aj s Asthma & Allergy Center Johns Hopkins Medicine, Baltimore, USA, a s Katholieke Universiteit Leuven. Pacientom participujúcim v projekte teda vieme poskytnúť "state of the art" vedecko - technologickú excelentnosť aj odborné zázemie. Ich účasť by znamenala benefit v podobe objasnenia patofyziologických fundamentov genézy ich ťažkostí s následnou personalizáciou liečby. Navyše, tento prístup by po obmene mohol byť využitý aj pri iných ochoreniach, ktorých prevalencia sa zvyšuje a predstavujú problém pre terapeutický manažment (stavy po cievnych mozgových príhodách s dysfágiou a aspiráciami a pod.).
B	Ciele projektu	Cieľ 1. Prvým cieľom projektu je s použitím inovatívnych procesov a technológií získať objektívne výstupy o patofyziológii extraezofágového GERD a na základe nich stratifikovať pacientov s cieľom personalizácie liečby. Keďže v súčasnosti používané terapeutické postupy nie sú efektívne, našim cieľom je na základe výsledkov vyšetrení a experimentálnych metód identifikovať prediktory úspešnej liečby inhibítorami protónovej pumpy. Poznatky o slizničnej integrite a očišťovacej schopnosti pažerákovej sliznice (chemický klírens) chceme aplikovať na oblasť extraezofágového GERD. Je známe, že pri "klasickom" pažerákovom GERD je narušená integrita sliznice pažeráka a kľúčová pre predikciu odpovede na PPI (Frazzoni 2017). Tento poznatok chceme s použitím dvojkanálovej pH metrie s impedanciou aplikovať na extraezofágový GERD. Potvrdenie významu slizničnej integrity a klírensu pažeráka pre extraezofágový GERD by znamenalo zásadný moment v jeho diagnostike aj liečbe. Cieľ 2. Použitie inovatívnych technológií chceme prepojiť s použitím špeciálnej neurónovej siete s cieľom vyvinúť algoritmus na jeho diagnostiku a liečbu. Neuronálna sieť (octonionic neural network - ONN), t.j. počítačový program bol vyvinutý spoluriešiteľom projektu. ONN sa bude "učiť" tým, že jej budeme zadávať údaje o pacientoch - výsledky vyšetrení a informácie o úspešnosti liečby. Na základe takéhoto "učenia" bude neurónová sieť schopná predpovedať, či bude liečba PPI úspešná u konkrétného pacienta na základe výsledkov realizovaných vyšetrení. Identifikujeme kľúčový patomechanizmus vzniku ťažkostí u jednotlivých pacientov. S použitím experimentálnych metód (stanovenie citlivosti kašľového reflexu, vyšetrenie funkcie UES a hypofaryngu a protekcia dýchacích ciest pred mikroaspiráciou, využitie multimodálneho testovania citlivosti pažeráka, meranie tzv. prahového intragastrického tlaku pre spustenie TLESR) identifikujeme patofyziologický podklad vzniku ťažkostí. Výsledky tohto inovatívneho prístupu s použitím "state of the art"

		technológie a experimentálnych metód využijeme pre stratifikáciu pacientov podľa patomechanizmu navodenia ťažkostí. Zistenie kauzálnej asociácie GERDu s extrapežerákovými ochoreniami a symptómami je základom pre personalizáciu liečby. Komplexný projekt s využitím experimentálnych a klinických modalít a s využitím neurónovej siete sa doposiaľ vo svete nerealizoval.
C	Relevantnosť k oblastiam podporovaným v danom roku	Predkladaný projekt plne korešponduje s prioritami vyhlásenými Ministerstvom zdravotníctva SR – personalizovaná terapia, ktorá je podporovaná oblasťou stanovenou vo schválenom zozname podporovaných oblastí. Predkladaný projekt a stanovené hypotézy a ciele sú zamerané na identifikáciu patogenetických mechanizmov vzniku a rozvoja závažných respiračných ochorení, ktoré sú s GERDom asociované, ako aj symptómov extraezofágového GERDu, ktoré mimoriadne znižujú kvalitu života pacientov a v prípade závažných chronických respiračných ochorení zvyšujú mortalitu a morbiditu. Sleduje mechanizmy pôsobenia refluxátu a jeho vzťah k astme, chornickej faryngitíde, laryngitíde, pľúcnej fibróze, a to na klinickej aj experimentálnej úrovni. Výsledky budú priamym podkladom pre výskum a vývoj personalizovanej liečby extraezofágového GERD a asociovaných respiračných ochorení.
D	Potenciálny dopad Vami dosiahnutých výsledkov na medicínsku prax	Hlavným prínosom nášho projektu bude zásadná zmena manažmentu širokého spektra pacientov s extraezofágovým GERD. Zhromaždenie kvalitných údajov z diagnostických aj experimentálnych modalít a ich spracovanie pomocou neurónovej siete bude viesť k identifikácii tých diagnostických modalít, ktoré prinášajú informácie potrebné pre výber vhodnej liečby. Predíde sa tým zbytočným a opakovaným vyšetreniam a tiež empirickému nasadzovaniu liečby, ktorá nevedie k zmierneniu symptómov a neúmerne zvyšuje riziká nežiaducich účinkov. Priamym dôsledkom preto bude výrazné zníženie nákladov na diagnostiku, redukcia množstva opakovaných vyšetrení v odborných ambulanciách, zníženie morbidoty a zlepšenie kvality života pacientov. Navyše, naše výsledky budú stimulovať vývoj nových farmakologických, neuromodulačných a génových stratégií cielene zameraných na kľúčové patofyziologické procesy v genéze extraezofágového GERD. V budúcnosti tak ovplyvnia medicínsku prax dostupnosťou nových a efektívnejších liečebných postupov pre pacientov, ktorých respiračné ochorenia sú zhoršované z gastrointestinálneho systému. V prípade potvrdenia našich hypotéz by získané výsledky mali dopad aj na širokú lekársku a vedeckú komunitu, vzhľadom k tomu, že by sa otvorilo nové terapeutické ciele a pre vývoj potenciálnych liečiv. Používanie automatického detektora kašľa vyvinutého spoluriešiteľom nášho projektu môže nájsť uplatnenie aj v komerčnej sfére. Jeho široká dostupnosť by znamenala výrazný diagnostický prínos pre veľké množstvo pacientov, keďže kašeľ je dominujúcim klinickým symptómom

		respiračných chorôb.
E	Vedecko-technologická excelentnosť	Extraezofágový GERD so sebou nesie veľkú finančnú a socioekonomickú záťaž, pretože je veľmi častý a empirické protokoly pre jeho diagnostiku a liečbu sú len málo efektívne. Je to spôsobené tým, že má viac známych patomechanizmov (a veľmi pravdepodobne aj ďalšie mechanizmy, ktoré ešte nie sú známe), a tieto mechanizmy si vyžadujú odlišný liečebný prístup. K dispozícii je široká škála metód na testovanie pažeráka zavedených na našom pracovisku na základe medzinárodných spoluprác (Johns Hopkins University School of Medicine, Northwestern University in Chicago, Katholieke Universiteit in Leuven) (dvojkanálová pH metria/impedancia, pažeráková manometria s vysokým rozlíšením - ManoScan™ ESO, multimodálne testovanie, diagnosticko – terapeutický test s PPI, atď.) a doplnujúcich vyšetrení (ORL skóre pre postihnutie laryngu refluxom – reflux finding score - RFS, dotazníková diagnostika pre pacientov – reflux symptom index - RSI a ďalšie) (Belafsky, 2001, 2002). Nanešťastie, neexistuje nezaujatá interpretácia výsledkov týchto metód, ktorá by umožnila identifikovať patomechanizmy extraezofágového refluxu u konkrétného pacienta a tým zefektívniť diagnostiku a liečbu. V praxi sa preto realizuje celá škála nákladných diagnostických metódik, ktorých interpretácia nie je jednoznačná, a to kvôli neexistencii široko akceptovaného konsenzu a odporúčania a tiež kvôli navzájom často príkro konfliktných názorov expertov. Diagnostickými metodikami sme pritom u pacientov s extraezofágovým GERD schopní získať rozsiahle a kvalitné informácie o funkcii pažeráka (pH metria/impedancia, HR manometria, multimodálne testovanie senzitivity, stanovenie prahového intragastrického tlaku pre spustenie TLESR) a o potenciálnom poškodení respiračného systému, ale nevie sa ako z tohto množstva údajov určiť a) či sú problémy spôsobené extraezofágovým refluxom, b) a ak áno, aké jeho mechanizmy sa uplatňujú (neurálne, priame, kombinované, zatiaľ neobjasnené). Využitie oktonionovej neurálnej siete (Octonionic neural network - ONN) na vývoj objektívneho algoritmu pre diagnostiku a personalizovanú terapiu extraezofágového GERD. Toto je ideálny typ problému pre modernú neurónovú sieť. Keď budeme neurónovú sieť "učiť" zadávaním údajov o pacientoch – demografické údaje, komorbidity, výsledky klinických a experimentálnych vyšetrení, typ a úspešnosť liečby, bude tento počítačový program (neurónová sieť) postupne s čoraz väčšou pravdepodobnosťou schopný predpovedať (na základe vyšetrení), ktorá liečba bude úspešná a neskôr aj identifikovať kľúčové parametre vyšetrení (zjednodušiť diagnostiku) a na základe identifikácie týchto parametrov usmerňovať výskum zameraný na objavenie ďalších (zatiaľ neznámych) mechanizmov extraezofágového refluxu.

	Toto je podľa našich najlepších informácií prvá aplikácia postupov umelej inteligencie pre diagnostiku, liečbu a efektívne usmernenie výskumu extraezofágového refluxu. Naša hlavná hypotéza preto je: Neurónová sieť umožní s vysokou pravdepodobnosťou identifikovať prediktory úspešnej liečby u pacientov s extraezofágovým refluxom. Multimodálne testovanie senzitivity pažeráka Experimentálne multimodálne testovanie pažeráka je unikátnou metodikou na hodnotenie jeho základných funkcií, mechanizmov vzniku ochorení, či odpovede na liečbu (Brock 2016). Predstavuje "state of the art" metodiku štúdia pažerákovej senzitivity a používa sa len na popredných svetových vedeckých pracoviskách. Za kontrolovaných podmienok, tzn. pri známom type, lokalizácii, intenzite, frekvencii či dĺžke trvania podnetu možno hodnotiť kvantitatívne parametre neurofyziológických odpovedí. Vzhľadom na to, že bolesť, ako častá odpoveď na rôzne podnety je viacrozmerná, odpoveď na jednotlivý stimul poukazuje len na malú časť spektra bolestivej senzácie. Práve preto je nutný multimodálny prístup, s možnosťou kombinovať mechanické, elektrické, termálne a chemické podnety, a tým hodnoverne imitovať klinickú situáciu (Brock 2016). Predpokladáme, že pacienti, ktorí budú senzitívnejší na aplikáciu podnetov v oblasti pažeráka, budú mať symptómy spôsobené hlavne neurálnym mechanizmom (stimulácia aferentných nervových zakončení v pažerákovej sliznici). Títo pacienti výraznejšie profitovať z liečby PPI. Hypotéza: nižší prah citlivosti na stimuláciu pažeráka bude asociovaný s vyššou efektivitou liečby PPI. Vývoj prototypu na stanovovanie intragastrického tlaku ako patofyziológického mechanizmu GERD Vychádzame zo známych dát o úlohe tranzientných relaxácií dolného pažerákového zvierača (transient lower esophageal sphincter relaxations - TLESRs) v patofyziológii GERD. Naše pracovisko disponuje prototypom zariadenia vybaveného retrográdnou kamerou, ktoré je schopné po jeho zavedení do žalúdka sledovať zo subkardiálnej oblasti otvorenie dolného pažerákového zvierača. Vybavenie prototypu 2 tlakovými senzormi (pažerákový a žalúdočný) s možnosťou pomalého a kontinuálneho zvyšovania žalúdočného tlaku (perfúznou pumpou) umožní stanoviť tzv. prahovú hodnotu intragastrického tlaku pre spustenie TLESR. Naším cieľom je vývoj systému, ktorý nevyžaduje endoskopické vyšetrenie, je pre pacienta komfortný, bezpečný a v krátkom čase schopný zachytiť hodnotu tzv. prahového intragastrického tlaku. Hypotéza: nižší intragastrický tlak potrebný pre vznik TLESR je
--	---

		jedným z patofyziologických mechanizmov extrapažerákového GERD a je asociovaný s vyššou efektivitou liečby PPI. 24 hodinová dvojkanálová pH metria s impedanciou. Špecifikácia nášho systému: záznamník dát Digitrapper pH - Z monitoring, katétre VersaFlex-Z, ZNID 22P (19P, 15P) + 8R. Pre kvantifikáciu refluxovej záťaže u pacientov s Extraezofágovými prejavmi GERD je kľúčový záchyt tých refluxných epizód, ktoré spôsobujú pokles pH v oblasti hypofaryngu nad horným pažerákovým zvieračom. Tieto epizódy umožňujú detekovať dvojkanálová pH metria s umiestnením proximálneho pH senzora nad UES. V kombinácii s meraním impedancie poskytuje veľmi komplexný obraz nielen o počte týchto refluxných epizód, ale aj o ich proximálnom dosahu, charaktere z hľadiska zloženia (tekuté, plynne, zmiešané) a kyslosti. Súčasne môžeme kvantifikovať refluxnú záťaž aj v distálnom pažeráku. Výstupom z merania je údaj o počte Extraezofágových refluxných epizód a o celkovom čase poklesu pH počas 24 hod. merania. Tieto údaje môžu odrážať priamy mechanizmus navodenia symptómov pri Extraezofágovom GERDe. Nové pH/ metrické a impedančné parametre majú vzťah ku genéze „klasických“ symptómov GERD a sú spoľahlivým prediktorom úspešnej PPI liečby (Martinucci 2016). Ich význam pri extraezofágovom GERD sa ale ešte neustanovil. Ide o parameter MNBI (mean nocturnal baseline impedance), ktorý reflektuje integritu pažerákovej sliznice (Savarino 2017). Jeho hodnota odráža existenciu tzv. dilatovaných intercelulárnych priestorov, ktoré sú najzásadnejšou histologickou zmenou pri GERD, pretože sa podieľajú na zvýšení expozície aferentných nervových vlákien v sliznici pažeráka zložkám refluxátu (Farré 2008). Druhým je PSPW (postreflux swallow peristaltic wave), ktorý zohľadňuje chemický klírens pažeráka a tým jeho očisťovaciu schopnosť (De Bortoli 2016). Ide teda o obranné mechanizmy pažerákovej sliznice, ktoré sú pri GERDe narušené. Domnievame sa, že môžu odrážať reflexne indukované symptómy aj u pacientov s extraezofágovým GERD. Hypotéza je, že poškodené obranné mechanizmy pažerákovej sliznice (nízke hodnoty MNBI a PSPW) sa budú spájať s lepšou odpoveďou na PPI, pretože favorizujú reflexne navodené symptómy.
F	Inovativnosť projektu	Progres vo vzťahu k situácii v SR spočíva v zavedení: 1. Inovatívnych metodík na hodnotenie funkcie pažeráka pri extraezofágovom GERD 2. Využití oktonionovej neurálnej siete (octonionic neural network - ONN) na vývoj objektívneho algoritmu pre diagnostiku a personalizovanú terapiu extraezofágového GERD. 3. Multimodálneho testovania senzitivity pažeráka 4. Využití objektívnych experimentálnych metodík na kvantifikáciu respiračných reflexov vrátane citlivosti kašľového reflexu a objektívnej

		kvantifikácie kašľa. 5. Vývoj prototypu zariadenia na stanovenie prahového intragastrického tlaku pre spustenie TLESR
G	Pracovné činnosti (aktivity a časový harmonogram)	Náš projekt je tématicky rozdelený do troch na seba naväzujúcich pracovných balíkov. <i>Pracovný balík č. 1. – Validácia personalizovaných manometrických, pH metrických a impedančných modalít</i> Prvý pracovný balík predpokladá realizáciu pažerákovej manometrie s vysokým rozlíšením (high resolution manometrie - HRM). Cieľom pracovných aktivít je s použitím pažerákovej manometrie zhodnotiť funkciu horného pažerákového zvierača ako protektívneho mechanizmu pred mikroaspiráciami. S použitím 24 hodinovej dvojkanálovej pH metrie, ktorá sa bude realizovať v bezprostrednej návaznosti na HRM porovnáme konvenčné výstupy z merania s novými parametrami. Do štúdie zaradíme symptomatických pacientov so suspektným extraezofágovým GERD, s nedostatočne kontrolovanou bronchiálnou astmou, chronickou laryngitídou, faryngitídou a pacientov s chronickým kašľom. Odoberieme základné biometrické údaje, zaznamenáme komorbidity a zameriame sa na dôkladnú osobnú a alergiológickú anamnézu. Zrealizujeme ezofago – gastro – duodenoskopiu za účelom vylúčenia erozívnych zmien na sliznici pažeráka. Manometrické štúdie Pre účely HRM použijeme katéter ManoScan 360 (Given Imaging) s tlakovými senzormi cirkumferenčne umiestnenými po obvode katétra. Po nazálnej intubácii katétra upravíme jeho polohu tak, aby sme identifikovali horný aj dolný pažerákový zvierač (upper esophageal sphincter - UES, lower esophageal sphincter - LES). Pacientov vyšetříme podľa štandardného protokolu - po krátkej adaptácii po zavedení katétra budeme podávať 10 hltov vody s objemom 5 ml, následne zaznamenáme pokojový tonus dolného pažerákového zvierača a horného pažerákového zvierača (bez hltov vody) počas 30 sekúnd. Kľúčovou informáciou z HRM bude poloha horného a dolného pažerákového zvierača a motilita pažeráka zhodnotená podľa súčasnej Chicagskej klasifikácie, v3.0. Správna funkcia horného pažerákového zvierača a hypofaryngu a koordinácia ich funkcie s kašľom je dôležitá z hľadiska ochrany dýchacích ciest pred aspiráciou (Huff 2018). Domnievame sa, že porucha tejto koordinácie (kašeľ - prehltutie) môže prispievať k mikroaspiráciám a tým ku genéze ťažkostí u pacientov s extraezofágovým GERD s predominantne priamou - refluxnou stimuláciou ťažkostí. Vybavenie nášho pracoviska vytvára podmienky pre unikátny prístup pre skúmanie asociácie kašeľ – prehltutie, ktorý sa v doterajších štúdiách neuplatňoval. HR manometria umožňuje spoľahlivé a presné hodnotenie aktivity horného pažerákového zvierača (upper esophageal sphincter - UES) a kontraktility hypofaryngu v pokoji a počas prehltutia. HRM využijeme na

	analýzu funkcie horného pažerákového zvierača a svalstva hypofaryngu po voluntárnom kašli a po kašli indukovanom tusigénnym podnetom. Táto časť štúdie predpokladá aj účasť zdravých dobrovoľníkov, keďže normatívne dáta pre hypofarynx a UES na HR manometrii pri kašli neexistujú. Pacientov a zdravých dobrovoľníkov budeme v protokole 1 inštruovať k voluntárnemu kašľu a v protokole 2 aplikujeme tusigénny podnet (roztok kapsaicínu) formou aerosolu. Budeme sledovať rozdiely v aktivite UES a svalstva hypofaryngu v závislosti od typu kašľa (voluntárny vs. indukovaný), a to v skupine pacientov s LPR aj v skupine zdravých dobrovoľníkov. pH/impedančné štúdie Pacientom zavedieme na 24 hodín katéter dvojkanálovej pH metrie s impedanciou. Polohu katétra nastavíme podľa informácií z HR manometrie. Použijeme katétre špeciálne dizajnované pre príslušného pacienta s takým rozostupom pH senzorov, aby bol proximálny senzor zavedený 1 cm nad UES a súčasne distálny senzor 5 cm nad LES. Impedančné senzory sa budú nachádzať vo výške 1 cm nad a 1 a 3 cm pod distálnym pH senzorom, 1 cm nad a 2, 5 a 7 cm pod proximálnym pH senzorom. Takéto zavedenie umožní presnú identifikáciu refluxných epizód, ktoré prechádzajú pažerákom až do oblasti hypofaryngu. Konvenčným výstupom z merania bude informácia o počte refluxných epizód v oblasti distálneho pažeráka a hypofaryngu a o čase expozície kyseline v distálnom pažeráku a hypofaryngu. Zrealizujeme analýzu 24 hod pH metrických záznamov za účelom zistenia priemernej nočnej baseline impedancie (mean nocturnal baseline impedance – MNBI). MNBI je parameter, ktorý reflektuje integritu pažerákovej sliznice, resp. jej poškodenie refluxátom. Hodnotu MNBI získame ako priemernú hodnotu impedancie v jednotlivých impedančných senzoroach, a to v troch 10 min. intervaloch v nočných hodinách (okolo 1., 2. a 3. nočnej hodiny), v čase keď je pažerák v kľude, mimo refluxných epizód a hltov. Postreflux swallow peristaltic wave (PSPW) vyjadruje očisťovaciu schopnosť pažerákovej sliznice. Hodnotu PSPW získame ako % všetkých refluxných epizód v zázname, ktoré sú do 30 sek. nasledované hltom (Frazzoni 2016). Predpokladáme, že pacienti s nižšími hodnotami MNBI a PSPW (a teda s mikroskopickým poškodením pažerákovej sliznice a zhoršenou očisťovacou schopnosťou pažeráka) majú respiračné ťažkosti v dôsledku aktivácie aferentných pažerákových C vlákien v sliznici pažeráka. Naproti tomu, pacienti s výraznejšou expozíciou kyseline v oblasti hypofaryngu (vyšší počet refluxov alebo čas expozície kyseline) majú pravdepodobne ťažkosti spôsobené priamou stimuláciou - mikroaspiráciami. Všetkým pacientom nasadíme inhibítory protónovej pumpy v dávkovaní 2x denne počas 3 mesiacov. Po tomto čase budeme uvedené vyšetrenia opakovať. Zanalyzujeme mieru symptomatického zlepšenia vo vzťahu k zmenám jednotlivých parametrov na 24 hodinovej pH metrii
--	--

	s impedanciou. <i>Pracovný balík č. 2: Objasňovanie fundamentálnych mechanizmov vedúcich k symptómom mimopažerákového refluxu (translačné štúdie)</i> Za účelom objasňovania asociácie pažerákového refluxovej choroby s mimopažerákovými prejavmi a respiračnými ochoreniami zrealizujeme multimodálne testovanie pažeráka a vyšetrenie citlivosti kašľového reflexu. Multimodálne testovanie pažeráka je metodika používaná pre klinické aj experimentálne účely (Brock 2009, Broers 2017). Disponujú ňou svetoví lídri vo výskume pažerákového senzitivity, pričom nebolo použité vo vzťahu k extraezofágovému GERD. Multimodálne testovanie pažeráka a žalúdka U pacientov zaradených do štúdie budeme kombinovať testovanie chemosenzorického, mechanosenzorického, termosenzorického a elektrosenzorického systému pažeráka s použitím systému už používaného Drewesovou skupinou (Drewes 2006). a) <i>Testovanie chemosenzorického systému pažeráka</i> - predpokladá funkčné perfúzne štúdie, ktorými budeme validovať aktiváciu pažerákových C-vlákien pomocou agonistov študovaných receptorov. Multimodálna elektróda sa umiestni 5 cm nad dolný pažerákový zvierač pomocou „pull through“ techniky alebo podľa manometrických údajov (podobná metóda popísaná v našich publikáciách. Perfúzne protokoly budú špecifické pre jednotlivých agonistov. Aktivácia ASIC3 receptoru sa zrealizuje pomocou agonistu amiloridu. Predpokladá sa, že amilorid dokáže blokovať senzácie z pažeráka navodené kyselinou. Úvodne bude perfúzia roztokom amiloridu 100 micromol/l počas 10 min. rýchlosťou 8ml/min, následne počas 15 min perfúzia amiloridom 100 micromol/l s roztokom HCl a H₂O. Aktivácia TGR5 receptoru: je predpoklad, že kyselina deoxycholová aktivuje TGR5, pričom vyvolá senzácie podobné senzáciám vyvolané gastroezofágovým refluxom. Perfundovať budeme roztok k. deoxycholovej v H₂O 5mmol/l v trvaní 15 min. rýchlosťou 8ml/min. Ako kontrola bude roztok kyseliny ursodeoxycholovej v H₂O 5mmol/l počas 15 min 8ml/min., pričom kys. ursodeoxycholová nie je TGR5 aktivátor. Kontrola bude realizovaná počas iného sedenia, pričom výber kontrola/agonista bude náhodný. Pre TRPA1 receptor: úvodne bude realizovaná 15 min. perfúzia H₂O ako kontrola, následne perfúzia 15 min. 1 mmol agonistom TRPA1 roztokom cinnamaldehydu v H₂O. Na aktiváciu P2X3 receptoru použijeme ako agonistu ATP. Úvodne bude realizovaná 15 min infúzia H₂O ako kontrola, nasledovaná roztokom ATP v H₂O 1 mmol rýchlosťou 8ml/min počas 15 min. Pre agonistov TRPA1 a P2X3 bude realizované len 1 sedenie. Počas perfúzných štúdií budeme
--	--

	kvalitatívne a kvantitatívne hodnotiť symptómy v pravidelných časových intervaloch. Perfúzne štúdie budú prebiehať počas celého času riešenia predkladaného projektu. b) <i>Testovanie mechanosenzorického systému pažeráka</i> je založené na princípe impedančnej planimetrie, ktorá meria tlak a prierez vnútri polyuretánového sáčku, ktorý sa na katétri multimodálnej stimulácie zavedie do pažeráka. Mechanickú stimuláciu (distenziu sáčku) možno aplikovať súčasne s inými stimulmi. Odpoveďou na stimul je vznik sekundárnej peristaltiky, vzniknutý vnem a údaj o mieste bolesti. Presný protokol mechanosenzorickej stimulácie pažeráka je detailne popísaný inde (Krarup 2011.). c) <i>Testovanie termosenzorického systému pažeráka</i> Termálne stimuly selektívne aktivujú teplotný receptor TRPV1, a to pri vzraste teploty nad 43 C a chladový receptor TRPA1, a to pri poklese teploty pod 17 C. Termálna stimulácia je založená na recirkulácii teplej alebo studenej vody v sáčku s teplotným sensorom. V pažeráku sa dosahuje konštantná vysoká alebo nízka teplota, až do dosiahnutia bolestivého podnetu. Protokol vyšetrenia je detailne popísaný inde (Lotttrup 2016). d) <i>Testovanie elektrosenzorického systému pažeráka</i> Elektrická stimulácia pažeráka depolarizuje senzorické aferentné vlákna, preto reflektuje hlavne odpoveď centrálného nervového systému. Elektrická stimulácia akejkoľvek časti tráviaceho traktu je bezpečná (Brock 2016). Výhodou je možnosť aplikovať stimuly s rôznou intenzitou, frekvenciou a intervalmi medzi aplikáciou, a to v závislosti od vyšetřovania rôznych pažerákových mechanizmov (Krarup 2011). Citlivosť kašľového reflexu (CKR) vyšetřujeme metódou jednoduchovej inhalácie kapsaicínu pomocou zariadenia KoKo PFTTesting od NSpireHealth. Pred samotným vyšetřením zrealizujeme klasickú spiometriu, zaznamenáme hodnotu úsilnej vitálnej kapacity (forced vital capacity - FVC) a úsilný výdychový objem za 1. sekundu (forced expiratory volume in 1 second - FEV1). CKR budeme zisťovať na základe jednoduchovej inhalácie aerosolu s roztokom kapsaicínu v postupne sa násobiacich koncentráciách. Aerosol roztoku, ktorý vytvoríme pomocou nebulizačnej nádoby, bude pacient inhalovať počas 1,2 sekundy presne definovaným prietokom. Koncentrácia kapsaicínu v prvom roztoku je 0,49 $\mu\text{mol/l}$, v každom ďalšom je dvojnásobná oproti predchádzajúcemu, t. j. 0,98, 1,95, 3,9, 7,8, 15,62, 31,25, 62,5, 125, 250, 500, 1000 $\mu\text{mol/l}$. Časový odstup medzi inhaláciami jednotlivých roztokov bude 60 sekúnd. Budeme sledovať dosiahnutie kašľovej odpovede C2 a C5 (2
--	---

	a 5 zakašľaní do 15 sekúnd od inhalácie roztoku). Vyšetrenie ukončíme po dosiahnutí odpovede C5 alebo inhaláciou najvyššej koncentrácie roztoku. Detailný protokol vyšetrenia je k dispozícii v našich starších publikáciách (Javorková 2008, Ďuriček 2018). Multimodálnu stimuláciu pažeráka a CKR zrealizujeme pri prvom vyšetrení aj pri kontrolnom vyšetrení (po 3 mesiacoch liečby PPI). Budeme sledovať 1. zmenu pažerákovej senzitivity na jednotlivé stimuly počas multimodálnej stimulácie, 2. zmenu citlivosti kašľového reflexu, 3. mieru týchto zmien v závislosti od vstupných (konvenčných aj nových) parametrov 24 hodinovej pH metrie s impedanciou. Na základe dát z 24 hodinovej pH metrie s impedanciou a dát z experimentálnych testov budeme stratifikovať pacientov s predominantne reflexnou alebo predominantne priamou patogenézou iniciácie respiračných ťažkostí. Nie je ale možné vylúčiť existenciu aj iných mechanizmov, ktoré zatiaľ nie sú objasnené. Je tiež predpoklad, že jednotlivé patofyziologické princípy vzniku ťažkostí sa môžu kombinovať a v skutočnosti sa jedná o spektrum pacientov s normálnou distribúciou, v ktorom u jednotlivých pacientov má tá-ktorá patogenéza rôzny podiel. V spolupráci so spoluriešiteľmi projektu bude prebiehať dokončenie prototypu zariadenie schopného analýzy intragastrického a intrapažerákového tlaku. Existujúci systém sa vybaví dvomi tlakovými senzormi (pažerákový a žalúdočový), dimenzovanými na meranie tlaku v intervaloch 0-120 mmHg (maximálny tlak v pažeráku vyvinutý počas kontrakcie podľa našich záznamov). Súčasne sa systém pripojí na perfúzor, ktorým sa do žalúdka definovanou rýchlosťou bude infundovať vzduch. Tlakové senzory budú zaznamenávať v reálnom čase tlak v žalúdku a pažeráku a najvyšší tlak (pred vznikom TLESR) sa zaznamená. <i>Pracovný balík č. 3: Automatická detekcia kašľa u pacientov s extraezofágovým GERD s použitím neurónovej siete a vypracovanie modelu prediktorov úspešnosti liečby.</i> Kašeľ je najčastejším prejavom respiračných ochorení. Jeho charakter ale výrazne kolíše nielen medzi jednotlivými pacientmi, ale aj u samotného pacienta v čase. Zásadným problémom je, že neexistuje široko dostupný automatický mechanizmus, ktorý by bol schopný objektívne zaznamenávať a analyzovať kašeľ. Spoluautor nášho projektu vyvinul nástroj, ktorý pracuje na báze neurónových sietí, a ktorý je schopný s vysokou senzitivitou automaticky detegovať kašeľ počas dlhšieho časového obdobia (5 hodín) (Klčo, 2018). Otvára to široké možnosti ďalšieho výskumu kašľových epizód a ich koreláciu s refluxnými epizódami detegovanými na súčasnej 24 hodinovej pH metrii/impedancii. Naším cieľom je vyvinúť algoritmus na diagnostiku a liečbu mimopažerákového GERD pomocou nezaujatej analýzy s použitím špeciálnej neurónovej siete. Použijeme tzv. oktonionovú neurálnu sieť (octonionic neural
--	--

		network - ONN), ktorá bola vyvinutá spoluriešiteľom projektu a validovaná na analýzu biologických javov. Umelá neurálna sieť (artificial neural network - ANN) je výpočtový model inšpirovaný biologickými neurálnymi sieťami. Stal sa štandardným nástrojom pre analýzu vzťahu medzi veľkým počtom vstupných premenných a limitovaným množstvom výstupov. Počítačový program sa zadaním vstupných (pred liečbou) a výstupných (po liečbe) premenných bude "učiť", na základe čoho bude schopný predpovedať, či 1. bude liečba PPI u pacienta úspešná v zmysle skutočného zmiernenia kašľa a 2. ktoré zo širokého spektra diagnostických modalít poskytujú kľúčové parametre pre predikciu účinnosti PPI liečby. Pravdepodobnosť úspešnosti predpovede neurónovej siete sa bude zvyšovať s narastajúcim počtom pacientov. Detailný matematický princíp ONN je opísaný v publikáciách spoluriešiteľa (Klčo, 2018). V rámci nášho výskumu budeme ONN zadávať vstupné premenné získané od pacientov z realizovaných vyšetrení (intenzita symptómov, demografické údaje, komorbidity, výstupy z 24 hod. dvojkanálovej pH metrie/impedancie – počet, acidita refluxných epizód a čas refluxnej záťaže, hodnoty MNBI a PSPW). Do ONN okrem toho zadáme aj dáta z experimentálnych testov (vyšetrenie citlivosti kašľového reflexu, multimodálnej stimulácie pažeráka a aktivity UES a hypofaryngu pri kašli). Tieto údaje do siete zadáme aj po 3 mesačnej liečbe PPI.
H	Výsledky projektu	<i>Pracovný balík č. 1. – Validácia personalizovaných manometrických, pH metrických a impedančných modalít</i> Manometrické štúdie V štúdiách na zdravých dobrovoľníkoch zistíme ako sa líši funkcia UES s hypofaryngu pri voluntárnom kašli v porovnaní s kašľom indukovaným tusigénnym podnetom. Následne budeme tento vzťah skúmať u pacientov s extraezofágovým GERD. Predpokladáme, že podskupina pacientov s extraezofágovým GERD, ktorých symptómy vznikajú priamou stimuláciou (mikroaspiráciami) má zhoršenú koordináciu kašľa a prehĺtnutia pri tusigénne indukovanom kašli. pH a impedančné štúdie Predpokladáme, že pacienti s nižšími hodnotami MNBI a PSPW (s mikroskopickým poškodením pažerákovej sliznice a zhoršenou očisťovacou schopnosťou pažeráka) majú skôr reflexne indukované respiračné ťažkosti (aktiváciou aferentných vlákien v sliznici). Naproti tomu, pacienti s výraznejšou expozíciou kyseline v oblasti hypofaryngu (vyjadrenou ako počet refluxov alebo čas expozície kyseline) budú mať pravdepodobne ťažkosti spôsobené neurálnym mechanizmom. Očakávame, že u pacientov s nízkymi hodnotami MNBI a PSPW bude mať liečba PPI väčší symptomatický efekt. <i>Pracovný balík č. 2: Objasňovanie fundamentálnych mechanizmov vedúcich k symptómom mimopažerákového refluxu (translačné štúdie)</i> Multimodálne testovanie pažeráka

		Očakávame, že pacienti s nižšími hodnotami MNBI a PSPW budú mať aj nižší prah pre genézu nociceptívneho vnemu pri aplikácii rôznych typov stimulácie pažeráka, v porovnaní s pacientami s normálnymi hodnotami. Tento prah sa po liečbe PPI zvýši. Meranie intragastrického tlaku Očakávame, že pacienti s nižším prahom intragastrického tlaku pre spustenie TLESR budú a) mať výraznejšie extrapažerákové prejavy GERD b) lepšie reagovať na liečbu PPI Citlivosť kašľového reflexu Očakávame, že citlivosť kašľového reflexu (CKR) sa bude líšiť v závislosti od toho, či ide o priamo alebo reflexne navodené symptómy. Vplyv PPI liečby na CKR sa bude v týchto skupinách líšiť. <i>Pracovný balík č. 3: Vypracovanie modelu prediktorov úspešnosti liečby inhibítormi protónovej pumpy (PPI)</i> Zistíme, či 1. bude liečba PPI u pacienta úspešná v zmysle skutočného zmiernenia kašľa a 2. ktoré zo širokého spektra diagnostických modalít poskytujú kľúčové parametre pre predikciu účinnosti PPI liečby.
I	Prínosy projektu	Identifikácia presných patomechanizmov vzniku respiračných ochorení a symptómov pri gastroezofágovom refluxe otvorí nové možnosti terapie. Výsledky prispievajú k zásadnej zmene diagnosticko - terapeutického algoritmu u pacientov s extraezofágovým GERDom. Potenciálne využitie ONN v komerčnej sfére by znamenalo výrazný diagnostický prínos pre veľké množstvo pacientov, keďže kašeľ je dominujúcim klinickým symptómom respiračných chorôb.
J	Iné realizované projekty v danej oblasti	-
K	Analýza rizík	V súvislosti s riešením projektu sa môže vyskytnúť niekoľko rizík, avšak neočakávame ich v takom rozsahu, aby sa nedali promptne riešiť. Projekt predpokladá vznik patentu – systému pozostávajúceho z dvoch tlakových senzorov – pažerákového a žalúdočného, perfúzor, ktorý bude do žalúdka infundovať vzduch a retrográdnej kamery, ktorá bude umiestnená v subkardiálnej oblasti – s vizuálnym snímaním oblasti dolného pažerákového zvierača. Systém bude schopný detegovať prahový tlak pre spustenie TLESR a tento dej aj intragastricky vizuálne zachytiť.
L	Predpoklad vzniku patentov a stanovisko k otázke duševného vlastníctva	
M	Informovanosť	O čiastkových a kompletných výsledkoch projektu budeme informovať: 1. <i>Publikácie:</i> Výsledky budú mať celosvetový dosah na vedeckú a medicínsku komunitu. Očakávame publikácie vo významných zahraničných karentovaných časopisoch. Očakávame publikácie v Slovenských vedeckých aj odborných časopisoch. 2. <i>Konferencie:</i> Získané výsledky budeme pravidelne publikovať na významných svetových a európskych vedeckých a medicínskych respirologických a gastroenterologických podujatiach ako sú výročný kongres ERS, Londýnske sympóziu o kašli. UEGW európsky gastroenterologický kongres, DDW – Americký gastroenterologický kongres AGA.

VV-2019-R-EK-SJ	V prípade potreby efektívna spolupráca s Etickou komisiou (<i>stanovisko, ak je relevantné</i>)
Projekt bude v prípade schválenia a pred samotnou realizáciou predložený na schválenie Etickej komisii JLF UK. Relevantný doklad o schválení bude následne predložený ako súčasť priebežnej správy projektu.	

[illegible]