

**DODATOK č. 2 k ZMLUVE O POSKYTNUTÍ DOTÁCIE Z ROZPOČTOVEJ
KAPITOLY MINISTERSTVA ZDRAVOTNÍCTVA SLOVENSKEJ REPUBLIKY
č. 297/2019**

uzatvorenej 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 „dodatok č. 2“) medzi:

Zmluvné strany

Sídlo:	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky Limbová 2, P.O. BOX 52, 837 52 Bratislava 37
Štatutárny orgán:	minister 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 01 Martin
Štatutárny orgán:	generálny riaditeľ
	medicínsky riaditeľ

IČO: ekonomický riaditeľ
00365327
IBAN:
(ďalej len „spoluriešiteľ“)
(„hlavný riešiteľ“ a „spoluriešiteľ“ ďalej ako „prijímateľ“)

Článok I

Predmet dodatku

1. Zmluvné strany uzatvárajú tento dodatok č. 2 v súlade s článkom VI bodom 10 a s článkom XII bodom 5 Zmluvy o poskytnutí dotácie z rozpočtovej kapitoly Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. 297/2019 (ďalej len „zmluva“) zo dňa 06. novembra 2019 s prideleným registračným číslom projektu poskytovateľom 2019/43-UKMT-6.
2. Zmluvné strany sa dohodli na zmene bodu 5 článku I zmluvy, ktorý po zmene znie:
„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 2023 a to aj v prípade poskytnutia finančných prostriedkov po 01. auguste príslušného rozpočtového roka, na ktorých použitie sa vzťahuje ustanovenie § 8 ods. 4 a ods. 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.“). Uvedené platí primerane aj pre článok XII bod 3 zmluvy.“
3. Zmluvné strany sa dohodli na doplnení bodu 2 článku III zmluvy. V predmetnom ustanovení sa v druhej vete slová „a tretiu“ nahrádzajú slovami „, tretiu a štvrtú“.
4. Zmluvné strany sa dohodli na zmene Prílohy č. 1 – Vyplneného projektu (Projektového formulára a Opisného formulára projektu), ktorá sa nahrádza novou Prílohou č. 1 Vyplnený projekt (Projektový formulár a Opisný formulár projektu) a na zmene Prílohy č. 2 – Rozpočtu projektu (Celkového a podrobného rozpočtu projektu) zmluvy, ktorá sa nahrádza novou Prílohou č. 2 Rozpočet projektu (Celkový a podrobný rozpočet projektu na 4 roky).

Článok II

Záverečné ustanovenia

1. Ustanovenia zmluvy, ktoré neboli dodatkom č. 2 dotknuté sa nemenia, zostávajú zachované, účinné a v platnosti.
2. Tento dodatok č. 2 je neoddeliteľnou súčasťou zmluvy a vyhotovuje sa v piatich rovnopisoch, pričom dva originály ostávajú u prijímateľa a hlavný riešiteľ je zodpovedný za to, aby sa jeden rovnopis dostal do rúk spoluriešiteľa, a tri originály ostávajú u poskytovateľa.
3. Tento dodatok č. 2 nadobúda platnosť dňom jeho podpísania všetkými zmluvnými stranami a účinnosť dňom, ktorý nasleduje po dni jeho zverejnenia v Centrálnom registri zmlúv.

4. Zmluvné strany si dodatok č. 2 prečítali, jeho obsahu, právam a povinnostiam z neho vyplývajúcim porozumeli, pričom na znak súhlasu s jeho obsahom ho slobodne, vážne, dobrovoľne a vlastnoručne podpisujú.
5. Neoddeliteľnou súčasťou dodatku č. 2 sú Príloha č. 1 – Vyplnený projekt (Projektový formulár a Opisný formulára projektu) a Príloha č. 2 – Rozpočet projektu (Celkový a podrobný rozpočet projektu na 4 roky), ktoré v plnom rozsahu nahrádzajú znenie Prílohy č. 1 a Prílohy č. 2 zmluvy.

V Bratislave dňa

V Martine dňa

.....
minister zdravotníctva
poskytovateľ

.....
dekanka
hlavný riešiteľ

V Martine dňa

V Martine dňa

.....
spoluriešiteľ

.....
spoluriešiteľ

PROJEKTOVÝ FORMULÁR

Príloha č. 3. 1. A. / SJ

VV-2019-P1-SJ		Základné informácie o projekte
01	Identifikačné číslo projektu	2019/43-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	<p>Predkladaný projekt predpokladá realizáciu vzájomne sa dopĺňujúcich aktivít.</p> <ol style="list-style-type: none"> Validácia personalizovaných manometrických, pH metrických a impedančných modalít <ol style="list-style-type: none"> 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 inhibítormi protónovej pumpy (PPI) objasňovanie fundamentálnych mechanizmov vedúcich k symptómom mimopažerákového refluxu (translačné štúdie) <ol style="list-style-type: none"> 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	

	Telefón	
	E-mail	
08	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	<p>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</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>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</p>

		<p>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.</p> <p>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</p>
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
		MUDr., PhD.	odborný asistent	00397865
		MUDr., PhD.	odborný asistent	00397865
		MUDr., PhD.	lekár	00365327
		MUDr.	interný doktorand	00397865
				2019 - 100 2020 - 200 2021 - 250 2022 - 250 800
				2019 - 100 2020 - 200 2021 - 250 2022 - 250 800
				2019 - 150 2020 - 300 2021 - 150 2022 - 150 750
				2019 - 150 2020 - 300 2021 - 300 2022 - 300

				1050
	MUDr., PhD.	odborný asistent	00397865	2019 - 100 2020 - 200 2021 - 200 2022 - 200 700
	MUDr., PhD.	odborný asistent	00397865	2019 - 100 2020 - 200 2021 - 200 2022 - 200 700
	Prof. MUDr., CSc.	profesor	00397865	2019 - 100 2020 - 200 2021 - 200 2022 - 200 700

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	5500

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

VV-2019-P2.6-SJ		Existujúca infraštruktúra
		<i>(Opíšte existujúcu infraštruktúru, v členení podľa jednotlivých zapojených organizácií, ktorá sa bude využívať pre prácu na projekte.)</i>
<p>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 (...). Z experimentálnych modalít disponuje systémom umožňujúcim stanovenie senzitivity kašľového reflexu ...). 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 (...) schopného opticky detegovať tranzientné relaxácie dolného pažerákového zvierča, ktoré sú kľúčové v patofyziológii pažerákovej refluxovej choroby.</p>		

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	<p>Východisková situácia</p> <p>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 vznikáť 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.</p> <p>Manažment týchto pacientov vyžaduje multidisciplinárny prístup zahrňujúci opakované vyšetrenie gastroenterológom, ORL špecialistom, pneumológom a alergiológom, čo znamená veľkú záťaž pre pacienta a navyšovanie diagnostických aj terapeutických nákladov.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

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 farmakoekonomiky teda nejde o optimálne riešenie.

Pre terapeutický manažment týchto pacientov je preto kľúčová stratifikácia na základe patomechanizmu vzniku ochorenia 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 očistovaciu 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 tranzitná relaxácia dolného pažerákového zvierača (TLESR) (<20 mmHg) koreluje s časom expozície kyseliny 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 dvojkálovej 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 (Halička 2014, Bánovčin 2016) a jeho extraezofágových

		<p>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.</p> <p>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.).</p>
<p>B</p>	<p>Ciele projektu</p>	<p>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 inhibítormi protónovej pumpy.</p> <p>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 klírnsu pažeráka pre extraezofágový GERD by znamenalo zásadný moment v jeho diagnostike aj liečbe.</p> <p>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 konkrétneho pacienta na základe výsledkov realizovaných vyšetrení.</p> <p>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.</p>

		<p>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.</p>
<p>C</p>	<p>Relevantnosť k oblastiam podporovaným v danom roku</p>	<p>Predkladaný projekt plne korešponduje s prioritami vyhlásenými Ministerstvom zdravotníctva SR – personalizovaná terapia, ktorá je podporovaná oblasťou stanovenou vo schválenom zozname podporovaných oblastí.</p> <p>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.</p> <p>Výsledky budú priamym podkladom pre výskum a vývoj personalizovanej liečby extraezofágového GERD a asociovaných respiračných ochorení.</p>
<p>D</p>	<p>Potenciálny dopad Vami dosiahnutých výsledkov na medicínsku prax</p>	<p>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. Predídete sa tým zbytočným a opakovaným vyšetreniam a tiež empirickému nasadzovaniu liečby, ktorá nevedie k zmierneniu symptómov a neúmerne zvyšuje riziká nežiaducich účinkov.</p> <p>Priamym dôsledkom preto bude výrazné zníženie nákladov na diagnostiku, redukcia množstva opakovaných vyšetrení v odborných ambulanciách, zníženie morbidity a zlepšenie kvality života pacientov.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

		<p>pacientov, keďže kašeľ je dominujúcim klinickým symptómom respiračných chorôb.</p>
<p>E</p>	<p>Vedecko-technologická excelentnosť</p>	<p>Extrazofágový GERD so sebou nesie veľkú finančnú a sociekonomickú 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.</p> <p>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 doplňujúcich 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 extrazofágového refluxu u konkrétneho pacienta a tým zefektívniť diagnostiku a liečbu. V praxi sa preto realizuje celá škála nákladných diagnostických metodík, ktorých interpretácia nie je jednoznačná, a to kvôli neexistencii široko akceptovaného konsenzu a odporúčania a tiež kvôli navzájom často príkro konfliktných názorov expertov.</p> <p>Diagnostickými metodikami sme pritom u pacientov s extrazofágovým 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 extrazofágovým refluxom, b) a ak áno, aké jeho mechanizmy sa uplatňujú (neurálne, priame, kombinované, zatiaľ neobjasnené).</p> <p>Využitie oktonionovej neurálnej siete (Octonionic neural network - ONN) na vývoj objektívneho algoritmu pre diagnostiku a personalizovanú terapiu extraeyofágového GERD.</p> <p>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 extrazofágového refluxu.</p>

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 neurofyziologických 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 senzitivnejší 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 efektívnosťou liečby PPI.**

Vývoj prototypu na stanovovanie intragastrického tlaku ako patofyziologického mechanizmu GERD

Vychádzame zo známych dát o úlohe tranzientných relaxácií dolného pažerákového zvierča (transient lower esophageal sphincter relaxations - TLERSs) v patofyziológii GERD (Halička 2014, Bánovčin 2016). Naše pracovisko disponuje prototypom zariadenia vybaveného retrográdnou kamerou, ktoré je schopné po jeho zavedení do žalúdka sledovať zo subkardiálnej oblasti otvorenie dolného pažerákového zvierča. Vybavenie prototypu 2 tlakovými senzormi (pažerákový a žalúdokový) 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.

		<p>Hypotéza: nižší intragastrický tlak potrebný pre vznik TLESR je jedným z patofyziologických mechanizmov extrapažerákového GERD a je asociovaný s vyššou efektivitou liečby PPI.</p> <p>24 hodinová dvojkanálová pH metria s impedanciou.</p> <p>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, plynné, 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.</p> <p>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 pažerákovvej 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 pažerákovvej sliznice, ktoré sú pri GERDe narušené. Domnievame sa, že môžu odrážať reflexne indukované symptómy aj u pacientov s extraezofágovým GERD.</p> <p>Hypotéza je, že poškodené obranné mechanizmy pažerákovvej sliznice (nízke hodnoty MNBI a PSPW) sa budú spájať s lepšou odpoveďou na PPI, pretože favorizujú reflexne navodené symptómy.</p>
<p>F</p>	<p>Inovativnosť projektu</p>	<p>Progres vo vzťahu k situácii v SR spočíva v zavedení:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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)	<p>Náš projekt je tématicky rozdelený do troch na seba naväzujúcich pracovných balíkov.</p> <p><i>Pracovný balík č. 1. – Validácia personalizovaných manometrických, pH metrických a impedančných modalít</i></p> <p>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.</p> <p>Manometrické štúdie</p> <p>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.</p> <p>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 - prehltnutie) 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 – prehltnutie, ktorý sa v doterajších štúdiách neuplatňoval.</p> <p>HR manometria umožňuje spoľahlivé a presné hodnotenie aktivity horného pažerákového zvierača (upper esophageal sphincter - UES) a kontraktility hypofaryngu v pokoji a počas prehltnutia. HRM využijeme na analýzu funkcie horného pažerákového zvierača a svalstva hypofaryngu po</p>

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 rozstupom 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 senzoroch, 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 inhibitory 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. *Pracovný balík č. 2: Objasňovanie fundamentálnych*

mechanizmov vedúcich k symptómom mimopažerákového refluxu (translačné štúdie)

Za účelom objasňovania asociácie pažerákového refluxovej choroby s mimopažerákovými prejavmi a respiračnými ochoreniami zrealizujeme multimodálne testovanie pažeráka a vyšetrovanie 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 refluxu, 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) *Testovanie chemosenzorického systému pažeráka* - 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 (Bánovčin 2016)). 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) *Testovanie mechanosenzorického systému pažeráka* 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) *Testovanie termosenzorického systému pažeráka*
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 (Lottrup 2016).

d) *Testovanie elektrosenzorického systému pažeráka*
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 vyšetovania rôznych pažerákových mechanizmov (Krarup 2011).

Citlivosť kašľového reflexu (CKR) vyšetrujeme metódou jednoduchovej inhalácie kapsaicínu pomocou zariadenia KoKo PFTesting od NSpireHealth. Pred samotným vyšetrením zrealizujeme klasickú spirometriu, 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 žalúdokový), 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.

Pracovný balík č. 3: Automatická detekcia kašľa u pacientov s extraezofágovým GERD s použitím neurónovej siete a vypracovanie modelu prediktorov úspešnosti liečby.

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

		<p>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.</p> <p>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).</p> <p>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.</p>
<p>H</p>	<p>Výsledky projektu</p>	<p><i>Pracovný balík č. 1. – Validácia personalizovaných manometrických, pH metrických a impedančných modalít</i></p> <p>Manometrické štúdie</p> <p>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 prehltnutia pri tusigénne indukovanom kašli.</p> <p>pH a impedančné štúdie</p> <p>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.</p> <p><i>Pracovný balík č. 2: Objasňovanie fundamentálnych mechanizmov vedúcich k symptómom mimopažerákového refluxu (translačné štúdie)</i></p> <p>Multimodálne testovanie pažeráka</p>

		<p>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.</p> <p>Meranie intragastrického tlaku</p> <p>Očakávame, že pacienti s nižším prahom intragastrického tlaku pre spustenie TLESR budú a) mať výraznejšie extrapažerákové prejavy GERD b) lepšie reagovať na liečbu PPI</p> <p>Citlivosť kašľového reflexu</p> <p>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.</p> <p><i>Pracovný balík č. 3: Vypracovanie modelu prediktorov úspešnosti liečby inhibítormi protónovej pumpy (PPI)</i></p> <p>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.</p>
I	Prínosy projektu	<p>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.</p> <p>Potenciálne využitie ONN v komerčnej sfére by znamenalo výrazný diagnostický prínos pre veľké množstvo pacientov, keďže kašeľ je dominujúcim klinickým symptómom respiračných chorôb.</p>
J	Iné realizované projekty v danej oblasti	-
K	Analýza rizík	<p>V súvislosti s riešením projektu sa môže vyskytnúť niekoľko rizík, avšak neočakávame ich v takom rozsahu, aby sa nedali promptne riešiť.</p>
L	Predpoklad vzniku patentov a stanovisko k otázke duševného vlastníctva	<p>Projekt predpokladá vznik patentu – systému pozostávajúceho z dvoch tlakových senzorov – pažerákového a žalúdočného, perfúzora, 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.</p>
M	Informovanosť	<p>O čiastkových a kompletných výsledkoch projektu budeme informovať:</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

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.	

Čelkový a podrobný rozpočet projektu na 4 roky

Príloha č. 3. 2.
Výskum a vývoj

Identifikačné číslo projektu	2019/43-UKMT-6	Žiadateľ	Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine
Názov projektu	Vývoj inovatívnych diagnostických metód a postupov pre personalizáciu liečby extraozofágových prejavov pažerákového refluxovej choroby	Zodpovedný riešiteľ	
Akronym projektu	Respiger	Sledované obdobie	2019-2022

Ekonomická klasifikácia rozpočtovej klasifikácie	Položka	2019			Predpokladaná špecifikácia položky	2020			Predpokladaná špecifikácia položky	2021			Predpokladaná špecifikácia položky	2022		
		Výdavky celkom	Výdavky zo štátneho rozpočtu	Vlastné zdroje		Výdavky celkom	Výdavky zo štátneho rozpočtu	Vlastné zdroje		Výdavky celkom	Výdavky zo štátneho rozpočtu	Vlastné zdroje		Výdavky celkom	Výdavky zo štátneho rozpočtu	Vlastné zdroje
600	Bežné výdavky															
610 000	Mzdy	7 103,55 €	0,00 €	7 103,55 €	Mzdové náklady potrebné na realizáciu projektu boli kalkulované na základe uvedenej riešiteľskej kapacity a hodinovej sadzby.	13 207,10 €	0,00 €	13 207,10 €	Mzdové náklady potrebné na realizáciu projektu boli kalkulované na základe uvedenej riešiteľskej kapacity a hodinovej sadzby.	6 103,55 €	0,00 €	6 103,55 €	Mzdové náklady potrebné na realizáciu projektu boli kalkulované na základe uvedenej riešiteľskej kapacity a hodinovej sadzby.	6 103,55 €	0,00 €	6 103,55 €
620 000	Povinné odvody	1 796,45 €	0,00 €	1 796,45 €	Náklady na zdravotné a sociálne poistenie: 35,2% z vyplatených mzdových nákladov podľa platnej legislatívy.	3 592,90 €	0,00 €	3 592,90 €	Náklady na zdravotné a sociálne poistenie: 35,2% z vyplatených mzdových nákladov podľa platnej legislatívy.	1 796,45 €	0,00 €	1 796,45 €	Náklady na zdravotné a sociálne poistenie: 35,2% z vyplatených mzdových nákladov podľa platnej legislatívy.	1 796,45 €	0,00 €	1 796,45 €
	Osobné výdavky spolu	8 900,00 €	0,00 €	8 900,00 €		16 800,00 €	0,00 €	16 800,00 €		7 900,00 €	0,00 €	7 900,00 €		7 900,00 €	0,00 €	7 900,00 €
631	Cestovné náhrady															
631 002	Cestovné náhrady zahraničné	0,00 €	0,00 €	0,00 €		6 000,00 €	6 000,00 €	0,00 €	Ide o výdavky na cestovné, ubytovanie, stravné, konferenčné poplatky a iné nevyhnutné výdavky v súlade s legislatívou. Ide o účasť riešiteľského kolektívu na odborných zahraničných konferenciách (napr. UEG, DDW a iné) a iných pracovných cestách súvisiacich s realizáciou projektu.	3 000,00 €	3 000,00 €	0,00 €	Ide o výdavky na cestovné, ubytovanie, stravné, konferenčné poplatky a iné nevyhnutné výdavky v súlade s legislatívou. Ide o účasť riešiteľského kolektívu na odborných zahraničných konferenciách (napr. UEG, DDW a iné) a iných pracovných cestách súvisiacich s realizáciou projektu.	3 000,00 €	3 000,00 €	0,00 €
632	Energie, voda a telekomunikácie															
632 001	Energie	1 400,00 €	1 400,00 €	0,00 €	Náklady na energiu na pracoviskách, na ktorých sa bude priamo realizovať činnosť vyplývajúca z projektu.	2 700,00 €	2 700,00 €	0,00 €	Náklady na energiu na pracoviskách, na ktorých sa bude priamo realizovať činnosť vyplývajúca z projektu.	750,00 €	750,00 €	0,00 €	Náklady na energiu na pracoviskách, na ktorých sa bude priamo realizovať činnosť vyplývajúca z projektu.	750,00 €	750,00 €	0,00 €
633	Materiál															
633 006	Všeobecný materiál	3 000,00 €	3 000,00 €	0,00 €	Kancelársky materiál, papier, tonery, chemikálie, zdravotnícky a laboratórny materiál a iný materiál nevyhnutný na riešenie projektu.	15 000,00 €	15 000,00 €	0,00 €	Katéter pažerákového HR manometrie s polovodičovými tlakovými senzormi cirkumferenčne umiestnenými pozdĺž celého katétra, kancelársky materiál, papier, tonery, chemikálie, zdravotnícky a laboratórny materiál a iný materiál nevyhnutný na riešenie projektu.	15 000,00 €	15 000,00 €	0,00 €	Katéter HR manometrie s polovodičovými tlakovými senzormi cirkumferenčne umiestnenými pozdĺž celého katétra, kancelársky materiál, papier, tonery, chemikálie, zdravotnícky a laboratórny materiál a iný materiál nevyhnutný na riešenie projektu.	0,00 €	0,00 €	0,00 €
637	Služby															
637 001	Školenia, semináre	0,00 €	0,00 €	0,00 €	Tréningový kurz zameraný na analýzu tlakov a použitia šošoviek v telesných dutinách	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €
637 004	Všeobecné služby	16 000,00 €	16 000,00 €	0,00 €	Vývoj patentu - dokončenie vývoja komplexného zariadenia na snímanie tlaku v pažeráku a základku vybaveného retrográdnou kamerou sledujúcou v žalúdku oblasť dolného pažerákového zvieracia; dokončenie vývoja automatického detektora kašľa založeného na princípe oktoniónov	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €
700	Kapitálové výdavky															
713 002	Nákup vypočítavej techniky	0,00 €	0,00 €	0,00 €		15 000,00 €	15 000,00 €	0,00 €	záznamník dát 24 hod. pH metrie	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €
	Tovary a služby spolu	20 400,00 €	20 400,00 €	0,00 €		38 700,00 €	38 700,00 €	0,00 €		18 750,00 €	18 750,00 €	0,00 €		3 750,00 €	3 750,00 €	0,00 €
	Výdavky celkom	29 300,00 €	20 400,00 €	8 900,00 €		55 500,00 €	38 700,00 €	16 800,00 €		26 650,00 €	18 750,00 €	7 900,00 €		11 650,00 €	3 750,00 €	7 900,00 €