

Oznaka poročila: ARRS-RPROG-ZP-2015/110



ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

(za obdobje 1. 1. 2009 - 31. 12. 2014)

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROGRAMU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem programu

Šifra programa	P3-0019
Naslov programa	Aplikativna in bazična fiziologija in patofiziologija v medicini Applied and Basic Physiology and Pathophysiology in Medicine
Vodja programa	7002 Dušan Šuput
Obseg raziskovalnih ur (vključno s povečanjem financiranja v letu 2014)	44880
Cenovni razred	C
Trajanje programa	01.2009 - 12.2014
Izvajalci raziskovalnega programa (javne raziskovalne organizacije - JRO in/ali RO s koncesijo)	381 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	3 MEDICINA 3.03 Nevrobiologija
Družbeno-ekonomski cilj	07. Zdravje
Raziskovalno področje po šifrantu FOS	3 Medicinske vede 3.01 Temeljna medicina

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

2. Povzetek raziskovalnega programa¹

SLO

Programska skupina P3-0019 združuje raziskovalce temeljnih biomedicinskih ved z raziskovalci na področju nevroznanoši, kardiovaskularnega sistema in interakcij med obema sistemoma v interdisciplinaren tim, ki poleg temeljnih odkritij prispeva k prenosu znanja v

prakso. Vsi cilji programa so bili realizirani in predvsem v zadnjih letih dajemo vse večji poudarek translacijski medicini.

Pomembne znanstvene rezultate smo dosegli s proučevanjem degeneracije, regeneracije in reparacije živčevja, kardiovaskularnega sistema in nevrovaskularne sklopitve. Proučevali smo tudi biološke učinkovine, ki bodisi vodijo v razvoj degenerativnih sprememb ali pa so potencialno uporabne v terapevtske namene. Raziskali smo delovanje PAXa iz *P. Axinellae* in njegovih sintetičnih analogov na holinergični sistem. Te snovi utegnejo postati uporabne pri razvoju terapije demenc, lokalna aplikacija mikrocistinov pa pri terapiji nekaterih tumorjev. Ob raziskavah teh bioloških učinkovin smo razvijali tudi metodološke pristope, ki so bili nato uporabljeni v klinično-diagnostičnih raziskavah z uporabo magnetne resonance. Na tem področju smo proučevali predvsem nekatere neurodegenerativne spremembe in nevrovaskularno sklopitev ter povezave s kardiovaskularnim sistemom. Znanstvene dosežke smo objavili v 200 izvornih raziskovalnih člankih in 52 preglednih znanstvenih člankih. **Prek 40 člankov je bilo objavljenih v revijah z najvišjim faktorjem vpliva na področju.** Izpostavili bi le nekaj dosežkov in sicer vrhunski objavi na področju razvoja segmentacije možganov in njene uporabe pri proučevanju reorganizacije/plastičnosti možganov v odsotnosti auditornega priliva (objavi v revijah z najvišjim IF na področju), objavi v vrhunskih revijah na področju kardiovaskularnega sistema (*Circulation*), ki opisujeta uspešnost uporabe LVAD in transendokardialne aplikacije CD34+ celic za zdravljenje kardiomiopatij ter odkritje predapoptotskega celičnega odgovora na stres, objavljenega v reviji z najvišjim IF na področju (*Hepatology*).

Pomembni družbenoekonomski dosežki so povezani s prenosom temeljnih spoznanj v prakso. Izpostavili bi predvsem vpeljavo transkutane zamenjave aortne zaklopke, zdravljenje kardiomiopatij s transendokardialno aplikacijo CD34+ celic, razvoj programske opreme za avtomatsko segmentacijo MR slik in sistem za analizo EKG zapisa, za katerega je bil podeljen US patent.

Opravili smo prek 40 mentorstev pri diplomah, 16 pri doktoratih znanosti in magisterijih, bili vključeni v 5 EU projektov in ustanovili dva centra za prenos znanja v prakso ter en nov infrastrukturni center za slikanje na osnovi MR. Sodelujemo pri dodiplomskem in podiplomskem pouku, pri čemer smo prispevali tudi strokovno gradivo vključno s poglavji v monografijah in eno monografijo, skupno več kot 45 prispevkov.

Mednarodna in domača prepoznavnost programa in njegovih raziskovalcev je razvidna iz članstev v številnih mednarodnih združenjih in sodelovanja v republiških in mednarodnih strokovnih organih.

ANG

The research group P3-0019 connects researchers from basic and applied biomedical fields aiming at excellence in research and development of new procedures useful in the medical practice.

Important scientific results have been achieved in the study of degeneration, regeneration and reparation of the nervous system, cardiovascular system and neurovascular coupling. Biologically active substances targeting these organs have been studied, in particular PAX and its synthetic derivatives. Interactions with the cholinergic system of PAX and its analogues have been elucidated and it seems that they may become useful in the treatment of dementias and/or treatment of addictions.

Important scientific accomplishments have resulted from the use of new tools we have developed for a robust and detailed analysis of MR images and from development of new tools used in the study of cardiovascular system and neurovascular coupling. We have published over 200 original scientific papers and 52 review papers. **More than 40 papers were published in journals with highest impact factor in the field** such as:

- publication of new approach for brain segmentation and
- its use in the study of brain plasticity in deaf subjects (two top ranking publications in the field),
- two studies of cardiovascular system published in top journals in the field (*Circulation*) describing the successful use of LVAD and trans-epicardial injections of CD34+ cells in patients with advanced cardiomyopathy.
- The discovery of the preapoptotic cell stress response in hepatocytes has also been published in the top journal in the field (*Hepatology*).

Important socioeconomic achievements have resulted from the transfer of basic knowledge into the medical practice. To mention some of the achievements:

- Introduction of transcatheter aortic valve replacement,
- treatment of cardiomyopathies by use of CD34+ cells,
- development of software for automatic brain segmentation,
- development of a system for EKG analysis that resulted in a US patent etc.

An important socioeconomic contribution is also a continuous involvement in graduate and

postgraduate studies – more than 40 mentorship on graduate courses and 16 mentorships on postgraduate studies. The researches in the program group have also contributed to several book chapters, over 45 professional and educational papers, and have published one book for medical students.

International and national recognition of the team members is evident from numerous roles in national and international societies and from the cooperation with national and international regulation authorities. The team members have also been included in 5 EU projects.

In the last three years we have established two centres dedicated to the transfer of knowledge, one infrastructural centre for MR imaging and the team leader has been involved in the launch of a spin-off company owned by the Faculty of Medicine.

3. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem programu, (vključno s predloženim dopolnjenim programom dela v primeru povečanja financiranja raziskovalnega programa v letu 2014)²

SLO

Realizirali smo vse cilje programa P3-0019 za obdobje 2009 – 2014.

Osrednja tema programa P3 0019 je proučevanje degeneracije, regeneracije in reparacije s poudarkom na živčevju, kardiovaskularnem sistemu in njuni povezavi: nevrovaskularni sklopitvi. Program je povezal raziskovalce v skupino, ki tako tematsko kot metodološko lahko doda novo vrednost tej medicinsko interdisciplinarni tematiki. Združili smo raziskave na molekularni in celični ravni, kliničnodiagnostične raziskave in razvoj novih terapevtskih pristopov v smislu translacijske medicine. Pri raziskavah bioloških učinkovin smo proučevali njihovo vpletenost v razvoj degenerativnih sprememb in njihovo potencialno uporabnost v terapevtske namene. Sintetični PAX in analogi utegnejo postati uporabni pri terapiji demenc, lokalna aplikacija mikrocinov (MC) pa pri terapiji nekaterih tumorjev. Ob raziskavah teh bioloških učinkovin smo razvijali tudi metodološke pristope, ki so bili nato uporabljeni tudi v klinično-diagnostičnih raziskavah z uporabo magnetne resonance. Na tem področju smo proučevali predvsem nekatere neurodegenerativne spremembe in nevrovaskularno sklopitev ter povezave s kardiovaskularnim sistemom.

Objavili smo prek 300 bibliografskih eno v revijah z IFT: raziskovalni članki (> 230), strokovni članki (25), patent (1) in učno ter strokovno gradivo, vključno s poglavji v knjigah (45) in monografijami (15). Uspešnost programa je razvidna predvsem iz publikacij v revijah s faktorjem vpliva (SCI): 186 člankov in 42 kratkih člankov, od tega **prek 40 v revijah z najvišjim faktorjem vpliva** na področju ($A''=26$, $A' = 73$). Izjemen uspeh je **patent prijavljen v ZDA** za programski paket "Multichannel system for beat to beat QT interval variability".

Realizirani so bili rezultati na vseh štirih komplementarnih področjih: (1) vlogi toksinov pri neurodegenerativnih in kardiovaskularnih boleznih, (2) proučevanju živčevja in nevrovaskularne sklopitve, (3) kardiovaskularnega sistema in vegetativnega živčevja ter (4) neuroprotektivnih učinkov hiperbarične oksigenacije. Raziskave smo razširili še na nov, peti sklop: (5) temeljne mehanizme apoptoze in senescence. Navajamo le nekaj povzetkov posameznih sklopov raziskav, ki pa so med seboj na več mestih povezani:

1. Na področju toksinologije smo uspešno sodelovali s skupino C.N.R.S. v Parizu / Gifsur Yvette. Preverjali smo hipotezo, da se PAX in analogi vežejo tudi na acetilholinske receptorje. Ugotovili smo, da PAX, izoliran iz korale *Parazoanthus axinellae* poleg inhibicije encima acetilholinesteraze (AChE) tudi blokira nikotinske acetilholinske receptore (nAChR). Pripravili in testirali smo sintetični analoge s podobnimi lastnostmi. V drugi raziskavi smo ugotovili, da fullerol preprečuje kardiotoksičnost in hepatotoksičnost doxorubicina pri terapiji tumorjev. Rezultate smo objavili v reviji, ki je **2. na področju in je rangirana kot vrhunska objava**.

Proučevali smo hipotezo, da mikrocinini povzročajo/prožijo degenerativne procese in senescenco celic. Ugotovili smo, da kronična izpostavljenost MC prizadene številne parenhimske organe, med njimi tudi srce in možgane, kar je objavljeno v reviji, ki **sodi v 1. četrtno revij s področja**.

2. Na področju nevroznosti smo poleg odkritih neurodegenerativnih učinkov MC večino raziskav usmerili v slikovno diagnostiko in nadaljnji razvoj avtomatske segmentacije MR slik možganov v sodelovanju s skupino na NIH v ZDA. Previdevali smo, da iz lokalnih lastnosti slike pripravimo priorje, ki bodo bolj robustni kot trenutno uporabljani priorji za segmentacijo možganov. Hipotezo smo potrdili in rezultate objavili **v reviji, ki je prva na področju**. Programska oprema je

postala del prosto dostopnega programskega paketa AFNI (NIH, ZDA).

Metodo smo skupaj s standardnimi metodami uporabili tudi pri preverjanju hipoteze, da odsotnost avditornih signalov sproži številne spremembe v strukturi in organizaciji možganov. V letu 2014 smo objavili študijo, v kateri smo opisali plastičnost možganov pri osebah, ki so bile gluhe že od otroštva in ugotovili značilne spremembe v avditornem korteksu, malih možganih in konektivnosti v številnih delih možganov. Rezultati so bili objavljeni v **reviji, ki je 2. na področju!**

Na področju nevrovaskularne sklopitve smo proučevali avtonomno disfunkcijo pri nekaterih neurodegenerativnih boleznih. Predvidevali smo, da gre pri teh boleznih za motnje med interakcijami avtoregulacije mikrocirkulacije s kontrolo prek avtonomnega živčevja, kar smo objavili v več revijah, ki sodijo v **1. četrtno revij** s področja.

3. Kardiovaskularni sistem, avtonomno živčevje, nevrovaskularna sklopitev - največji dosežki:

Pri srčni insuficienci in stimulaciji vagusa nevroni v srcu sproščajo vazoaktivni intestinalni peptid (VIP) in predvidevali, da prav ta peptid povzroča aritmije pri teh bolnikih. Ugotovili smo, kateri ionski mehanizmi vodijo v nastanek aritmij, kar smo objavili v reviji, ki sodi v **1. četrtno** na področju.

Raziskave na področju učinkov laminarnega toka na endotelijsko funkcijo, ki smo jo začeli v sodelovanju s Texas Heart Institute in UT v Houstonu so pokazale, da so učinki laminarnega toka minimalni, kar je pomembno za razvoj miniaturnih centrifugalnih pomožnih črpalk. Nadaljnja raziskava je pokazala, da so takšne črpalke po funkciji enakovredne komercialno dostopnim črpalkam, bistveno pa izboljšajo kvaliteto življenja. Rezultati so bili objavljeni v **1. reviji s področja (Circulation)** in so uvrščeni med vrhunske publikacije.

Na področju analize EKG signala je bil dosežen razvoj, ki je pripeljal do **patenta (USA)** in članka v **reviji, ki sodi v 1. četrtno revij** s področja.

4. Na področju hiperbarične medicine smo proučevali časovno odvisen nevroprotektivne učinke hiperbarične oksigenacije. Zastrupitev z ogljikovim monoksidom (CO) je dobro poznana, malo pa se ve o apoptozi nevronov zaradi zastrupitve in predvidevali smo, da hiperbarična oksigenacija in ne le 100% kisik lahko prepreči apoptozo. Dokazali smo učinek hiperbarične oksigenacije pri preprečevanju apoptoze nevronov pri zastrupitvi z ogljikovim monoksidom; rezultati so objavljeni v reviji z visokim IF na področju.

5. Naštete raziskave so odprle nove izzive na področju apoptoze. Objavili smo dva članka, od katerih je eden objavljen v vrhunski reviji področja (Apoptosis), drugi pa v **najuglednejši reviji s področja hepatologije – Hepatology (IF > 12!) in je uvrščen med vrhunske objave**. Do sedaj je veljalo, da se apoptoza vedno zaključí s celično smrtjo, mi pa smo pokazali, da so prve stopnje apoptoze reverzibilne. Področji apoptoze in senescence celic bosta tudi pomemben del raziskav v novem programskem obdobju, ko se bomo usmerili v raziskave staranja.

Doseženi družbeno – ekonomski cilji:

- **Prek 40 mentorstev** pri diplomah
- **13 mentorstev pri doktoratih in 3 mentorstva pri magisterijih**; vsi so zaposleni. -
Gostovanje doktoranda
- **PatentUSA**
- **Vključenost v 4 EU projekte** (MEDINE 2 in 3x COST) in številna formalna in neformalna sodelovanja.
- **Uvedba transkutane zamenjave srčnih zaklopk** v klinično prakso.
- **Ustanovili smo dva centra za prenos znanja** v prakso. Vodja programa je kot dekan vodil ustanovitev **spinoff podjetja** v lasti ULMF, ki dodatno omogoča prenos znanja programske

skupine v prakso

- **Ustanovili smo nov infrastrukturni center** za slikanje in spektroskopijo z magnetno resonanco.

Vodja programske skupine je v bil v preteklem letu izvoljen za »**Secretary General of the Executive Committee of the Association of Medical Schools in Europe**« s sedežem v UK. V letu 2014 je skupaj z ostalimi člani EC razširil dejavnosti AMSE in sedež prenesel v Berlin. Poleg tega je član ožje skupine medicinskega razreda **European Academy of Sciences and Arts**, ki v povezavi z uglednimi medicinskimi fakultetami v EU pripravlja nov »evropski« kurikulum študija medicine. Skupina pripravlja projekt Erasmus + na to temo.

Člani programske skupine sodelujejo v republiških strokovnih organih, so člani upravnih odborov v EU programskih skupinah, uredniki domačih in mednarodnih znanstvenih revij in organizatorji domačih in tujih znanstvenih srečanj in sekcij.

Večina članov programske skupine redno sodeluje pri dodiplomskem in podiplomskem/doktorskem študiju.

4. Ocena stopnje realizacije programa dela na raziskovalnem programu in zastavljenih raziskovalnih ciljev³

SLO

Zlasti v letu 2014 smo se usmerili v prenos znanja v prakso in v še bolj usmerjeno področje – staranje. Povezali smo temeljne biomedicinske vede in klinične medicinske raziskave zlasti na področju senescence celic, nevrodegenerativnih bolezni, motnjah živčnožilne sklopitve in motnjah miokarda (električna aktivnost in ionotropni učinki) povezani z nevroendokrinim sistemom.

Ob omejenem prostoru izpostavljam le nekaj izbranih hipotez in rezultatov:

1. hipoteza: Kronična izpostavljenost toksinom cianobakterij in morskih organizmov povzroči degeneracijo organov, lahko pa so uporabni tudi pri terapiji nekaterih bolezni.

- Ugotovili smo, da mikrocistini povzročijo degeneracijo parenhimskih organov, vključno z možgani in srcem, lahko pa so uporabni za terapijo tumorjev, ki prekomerno izražajo OATPje.
- Toksini korale *P. axinellae* in njihovi sintetični analogi so potencialno uporabni pri terapiji demenc in zasvojenosti. Del raziskav je bil opravljen v sodelovanju s CNRS v Parizu.

2. hipoteza: s tvorbo "priorjev", ki izhajajo iz možganov samega preiskovanca, zagotovimo robustnejšo metodo za analizo MR slik od metod, ki temeljijo na priorju iz standardnih možganov.

- V okviru bilateralnega projekta z NIH v Bethesda (dr. R. Cox) smo uporabili lokalno deskriptivno statistiko, ki smo jo združili v značilne podpise posameznega voksela in nato v reprezentativne podpise –centroide. S tem pristopom smo izboljšali tako segmentacijo normalnih možganov kot tudi omogočili segmentacijo patološko spremenjenih možganov (objava v reviji – 1. na področju)

3. hipoteza: Nevrovaskularna sklopitev je podlaga številnim neurodegenerativnim boleznim, motnje v neuroendokrinem sistemu pa so povezane s kardiovaskularnim sistemom, kar lahko uporabimo pri zgodnji diagnostiki teh obolenj.

- Ugotovili smo, da je zgodnji znak Huntingtonove bolezni odpoved kontrole avtonomnega živčevja, kar je uporabno v diagnostiki te bolezni.

- Vazoaktivni intestinalni peptid, sproščen iz nevronov v miokardu pri boleznih srca, spremeni vzdražnost miokarda tako, da poveča tok skozi Ltip Ca^{2+} kanalov v membrani celic, zmanjša pa K^{+} Ito tok. S tem postane hitrost prevajanja impulza po atriju in trajanje akcijskega potenciala nehomogeno, kar je podlaga za razvoj atrijskih aritmij vključno z atrijsko fibrilacijo.

- Več algoritmov za analizo visokoločljivega EKG smo preizkusili na EKG zapisih klinično relevantnih stanj. Ugotovili smo, da so klinično uporabni, kar je bila podlaga za prijavo patenta (US patent, 2011)

Ugotavljamo, da so bili cilji programa v celoti doseženi in celo preseženi, kar je razvidno iz številnih, tudi izjemnih/vrhunskih publikacij (<http://izumbib.izum.si/bibliografije/P20150315105454-P3-0019.html>), velike citiranosti del in pomembnih družbenoekonomskih prispevkov (patent, ustanovitev spinoff podjetja, statusna odličnost članov programske skupine, sodelovanje v EU projektih, številnih mentorstvih, sodelovanju z uporabniki itd.).

5.Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega programa oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave programske skupine v letu 2014⁴

SLO

Program je potekal kot je bilo predvideno, cilje in obseg smo celo preseгли.

6.Najpomembnejši znanstveni rezultati programske skupine⁵

Znanstveni dosežek			
1.	COBISS ID	26839513	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Predapoptotski celični sresni odgovor primarno izoliranih hepatocitov
		ANG	Preapoptotic cell stress response of primary hepatocytes
			Članek je uvrščen kot vrhunska publikacija, objavljena v drugi vodilni reviji na področju Gastroenterology in Hepatology (2/55). Predstavlja prvi opis mehanizma adaptacije na stres s preprečevanjem proženja apoptoze. Pri tem procesu pride do translokacije prokaspaze 9 in Baxa v jedro, kar

	Opis	SLO	verjetno prepreči napredovanje apoptoze. Opisani proces je pomemben tudi zaradi ugotavljanja kvalitete primarnih celic, npr. hepatocitov, ki se že uporabljajo za presadke na ljudeh, saj je v primeru predapoptotskega celičnega odziva na stres spremenjena njihova toleranca na stres. Enako lahko velja tudi pri transplantaciji organov, ki so pri pripravi in transportu podvrženi hipotermiji.
		ANG	The article is classified as top publication in a journal ranking second in the field. Primary hepatocytes are an important in vitro model for studying metabolism in man. Caspase-9 and Bax are regulators of apoptotic pathway. Here we report on the translocation of procaspase-9 and Bax from cytoplasm to nuclei as well as on dispersion of mitochondria; these processes occur after isolation of primary hepatocytes. The observed changes appear similar to those at the beginning of apoptosis, however, the isolated hepatocytes are not apoptotic for the following reasons: (1) cells have a normal morphology and function; (2) the mitochondria are energized; (3) there is no apoptosis unless it is induced by e.g. staurosporine or nodularin. Staurosporine does not trigger apoptosis through activation of caspase-9, as its activity is detected later than that of caspase-3. We propose that the translocation of procaspase-9 and Bax into the nuclei reduces the ability to trigger apoptosis through the intrinsic apoptotic pathway. The shifts of procaspase-9 and Bax are reversible in the absence of the apoptotic trigger; the spontaneous reversion was confirmed experimentally for procaspase-9, while Bax shifted from the nuclei to the cytosol and mitochondria after the initiation of apoptosis. To distinguish this process from apoptosis, we call it pre-apoptotic cell stress response. It shares some features with apoptosis, however, it is reversible and apoptosis has to be induced in addition to this process. Knowledge on pre-apoptotic cell stress response is important for assessing the quality of the cells used in cell therapies, in regenerative medicine and of those used for modelling metabolic processes.
	Objavljeno v		Williams & Wilkins; Hepatology; 2010; Letn. 51, št. 6; str. 2140-2151; Impact Factor: 10.885; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.834; A ^{''} : 1; A ['] : 1; WoS: KI; Avtorji / Authors: Nipič Damijan, Pirc Aleš, Banič Blaž, Šuput Dušan, Milisav Irina
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
2.	COBISS ID	28180185	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Segmentacijski priorji dobljeni iz lokalnih lastnosti slike
		ANG	Segmentation priors from local image properties
	Opis	SLO	Članek je objavljen v reviji, ki je rangirana kot prva na področju neuroimaging in je v prvi četrtini na področju nevroznanosti. Prikazali smo nov pristop k avtomatski segmentaciji možganov. Dosedanje metode so za segmentacijo uporabljale informacijo iz »standardnih možganov«, tako imenovane »priorje«, temelječe na lokaciji vokslov v standardnem prostoru. Pri anomalijah ali boleznih možganov take metode pogosto odpovedo. Naš pristop je bil ustvariti »priorje« temelječe na izračunih verjetnosti pripadnosti konkretnega voksla možganskisivini ali belini iz podatkov sosednjih vokslov, kar daje posameznemu vokslu značilen statistični podpis. S tem se izognemo tudi motnjam in artefaktom, ki pa sicer bistveno vplivajo na generiranje priorjev iz predlog, ustvarjenih iz populacijskih podatkov. Najpogostejši artefakti, ki imajo velik vpliv na stare metode, na našo metodo pa ne vplivajo so senčenje, distorzije in premiki. Uspešnost naše metode smo primerjali z drugimi na enakih podatkih, dostopnih iz profesionalnih baz, dostopnih na medmrežju. Nadaje smo preverili, ali metoda deluje tudi v kombinaciji z drugimi programskimi opremami kot je npr. FSL (Oxford) in izkazalo se je, da je identifikacija posameznih tkiv boljša tudi v teh primerih. Programska oprema, ki smo jo

		razvili, je prosto dostopna kot del programskega paketa AFNI http://afni.nimh.nih.gov .
	ANG	We present a novel approach for generating information about a voxel's tissue class membership based on its signature--a collection of local image textures estimated over a range of neighborhood sizes. The approach produces a form of tissue class priors that can be used to initialize and regularize image segmentation. The signature-based approach is a departure from current location-based methods, which derive tissue class likelihoods based on a voxel's location in standard template space. To use location-based priors, one needs to register the volume in question to the template space, and estimate the image intensity bias field. Two optimizations, over more than a thousand parameters, are needed when high order nonlinear registration is employed. In contrast, the signature-based approach is independent of volume orientation, voxel position, and largely insensitive to bias fields. For these reasons, the approach does not require the use of population derived templates. The prior information is generated from variations in image texture statistics as a function of spatial scale, and an SVM approach is used to associate signatures with tissue types. With the signature-based approach, optimization is needed only during the training phase for the parameter estimation stages of the SVM hyperplanes, and associated PDFs; a training process separate from the segmentation step. We found that signature-based priors were superior to location-based ones aligned under favorable conditions, and that signature-based priors result in improved segmentation when replacing location-based ones in FAST (Zhang et al., 2001), a widely used segmentation program. The software implementation of this work is freely available as part of AFNI http://afni.nimh.nih.gov . Journal rank: first in the field of neuroimaging and first quarter in the field of neuroscience.
	Objavljeno v	Academic Press; NeuroImage; 2011; Vol. 55, issue 1; str. 142-152; Impact Factor: 5.895; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.266; A": 1; A': 1; WoS: RU, RX, VY; Avtorji / Authors: Vovk Andrej, Cox Robert W., Stare Janez, Šuput Dušan, Saad Ziad S.
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
3.	COBISS ID	30523353 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Uporaba intraperikardialne centrifugalne črpalke s kontinuiranim laminarnim tokom pri pacientih pred transplantacijo ANG Use of an intrapericardial, continuous-flow, centrifugal pump in patients awaiting heart transplantation
	Opis	SLO Članek je bil objavljen v ugledni reviji, rangirani kot prva na področju. Uvod: Za preživetje ob čakanju na transplantacijo srca se uporabljajo črpalke, ki vzdržujejo potreben minutni volumen srca, vendar proizvajajo laminaren tok, ki bi lahko bil vzrok za nekatere komplikacije. V predhodnem obdobju smo v okviru programa in projekta J3 2317 (vpliv laminarnega toka na endotelij) pokazali, da laminarni tok ne vpliva na funkcijo endotelija v naših poskusnih razmerah, kar je pripomoglo k razvoju novih miniaturiziranih črpalk, ki proizvajajo laminaren tok, saj imajo velike tehnološke prednosti pred črpalkami, ki proizvajajo pulzatiilen tok. Metode in rezultati: Proučevali smo učinkovitost majhne intraperikardialne centrifugalne črpalke v primerjavi s klasičnimi izventelesnimi črpalkami. Zasedovali smo njihovo superiornost in morebitno inferiornost s komercialno dostopnimi izventelesnimi črpalkami in ugotovili, da so vsaj enako učinkovite (ni inferiornosti), kvaliteta življenja pa je bistveno boljša. Komplikacije so bile razmeroma redke in primerljive s standardnimi črpalkami. Zaključek: Majhne intraperikardialne črpalke so enako učinkovite kot

		komercialne izventelesne črpalke, vendar bistveno izboljšajo kvaliteto življenja.
	ANG	The article was published in the journal ranking first in the field. Background: Contemporary ventricular assist device therapy results in a high rate of successful heart transplantation but is associated with bleeding, infections, and other complications. Further reductions in pump size, centrifugal design, and intrapericardial positioning may reduce complications and improve outcomes. Methods and results: We studied a small, intrapericardially positioned, continuous-flow centrifugal pump in patients requiring an implanted ventricular assist device as a bridge to heart transplantation. The course of investigational pump recipients was compared with that of patients implanted contemporaneously with commercially available devices. The primary outcome, success, was defined as survival on the originally implanted device, transplantation, or explantation for ventricular recovery at 180 days and was evaluated for both noninferiority and superiority. Secondary outcomes included a comparison of survival between groups and functional and quality-of-life outcomes and adverse events in the investigational device group. A total of 140 patients received the investigational pump, and 499 patients received a commercially available pump implanted contemporaneously. Success occurred in 90.7% of investigational pump patients and 90.1% of controls, establishing the noninferiority of the investigational pump (P<0.001; 15% noninferiority margin). At 6 months, median 6-minute walk distance improved by 128.5 m, and both disease-specific and global quality-of-life scores improved significantly. Conclusions: A small, intrapericardially positioned, continuous-flow, centrifugal pump was noninferior to contemporaneously implanted, commercially available ventricular assist devices. Functional capacity and quality of life improved markedly, and the adverse event profile was favorable.
	Objavljeno v	American Heart Association, etc.; Circulation; 2012; Vol. 125, iss. 25; str. 3191-3200; Impact Factor: 15.202; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.736; A": 1; A': 1; WoS: DQ, ZD; Avtorji / Authors: Aaronson Keith D., Slaughter Mark S., Miller David Leslie, Gregorič Igor
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
4.	COBISS ID	1661612 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Učinki transendokardialne transplantacije CD34+ celic pri bolnikih z ishemično kardiomiopatijo
		ANG Effects of transendocardial CD34+ cell transplantation in patients with ischemic cardiomyopathy
	Opis	SLO IZHODIŠČE: Pri ishemični kardiomiopatiji pride do odmiranja miokarda, zato je pričakovati, da transplantacija kardiomiocitov lahko motnjo popravi. METODE IN REZULTATI: 33 bolnikov z ishemično kardiomiopatijo in iztisnim volumnom pod 40% smo najprej pol leta zdravili s standardno terapijo (faza 1), nato pa smo jim transendokardialno aplicirali CD34 pozitivne celice (faza 2). V prvi fazi je eden od bolnikov umrl, v drugi fazi pa so vsi preživeli. Medtem, ko v prvi fazi ni bilo opaznega izboljšanja stanja je v 2. fazi bilo signifikantno izboljšanje opaziti pri vseh merjenih parametrih in pri fizičnih sposobnostih bolnikov. ZAKLJUČEK: Transendokardialna transplantacija CD34 pozitivnih celic izboljša funkcijo ventrikla, zniža koncentracijo natriuretičnega peptida in poveča fizične zmogljivosti bolnikov
		BACKGROUND: We investigated the effects of transendocardial CD34(+) cell transplantation in patients with ischemic cardiomyopathy. METHODS AND RESULTS: In a prospective crossover study, we enrolled 33 patients with ischemic cardiomyopathy with left ventricular ejection fraction

		<p><40%. In phase 1, patients were treated with medical therapy for 6 months. Thereafter, all patients underwent transendocardial CD34(+) cell transplantation. Peripheral blood CD34(+) cells were mobilized by granulocyte colony stimulating factor, collected via apheresis, and injected transendocardially in the areas of hibernating myocardium. Patients were followed up for 6 months after the procedure (phase 2). Two patients died during phase 1 and none during phase 2. The remaining 31 patients were 85% men, aged 57±6 years. In phase 1, we found no change in left ventricular ejection fraction, N-terminal pro B-type natriuretic peptide or 6-minute walk distance. In contrast, in phase 2 there was an improvement in left ventricular ejection fraction increase in 6-minute walk distance, and a decrease in N-terminal pro B-type natriuretic peptide. The average number of injected CD34(+) cells was $90.6 \pm 7.5 \times 10^6$. Higher doses of CD34(+) cells and a more diffuse distribution of transendocardial cell injections were associated with better clinical response.</p> <p>CONCLUSIONS: Transendocardial CD34(+) cell transplantation may be associated with improved left ventricular function, decreased N-terminal pro B-type natriuretic peptide levels, and better exercise capacity in patients with ischemic cardiomyopathy. These effects seem to be particularly pronounced in patients receiving diffusely distributed cell injections and high-dose cell therapy.</p>
	ANG	
	Objavljeno v	Lippincott Williams & Wilkins; Circulation, Cardiovascular interventions; 2014; Vol. 7, no. 4; str. 552-559; Impact Factor: 6.982; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.986; A': 1; WoS: DQ; Avtorji / Authors: Poglajen Gregor, Sever Matjaž, Cukjati Marko, Černelč Peter, Knežević Ivan, Zemljič Gregor, Haddad François, Wu Joseph C., Vrtovec Bojan
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
5.	COBISS ID	1849516 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Strukturne spremembe možganske sivine in beline pri gluhih odraslih, ki so oglušeli že v otroštvu
		ANG Structural alterations of brain grey and white matter in early deaf adults
	Opis	SLO <p>Funkcionalne in strukturne možganske spremembe v odsotnosti slušnega zaznavanja pri gluhih so bile v dosedanjih študijah ugotovljene, vendar rezultati študij niso enotni. Nekatere študije so se osredotočile le na slušna območja, druge študije so raziskovale celotne možgane ali druge izbrane regije interesov. Večina študij je pokazala zmanjšanje volumna beline (WM) ali spremenjeno mikrostrukturo beline in ohranjeno sivino (GM) v slušnih območjih pri gluhih. Nekatere študije pa so poročale tudi o ohranjeni belini in povečanem ali zmanjšanem obsegu sivine slušnega območja pri gluhih. Več strukturnih sprememb pri gluhih so našli tudi zunaj slušnega območja, vendar pa se te regije razlikujejo med študijami. Opažene razlike med študijami so lahko posledica uporabe različnih tehnik analize, ali zaradi raznolikega vzorca prebivalstva in velikosti primerjalnih skupin, ali zaradi uporabe slušnih pripomočkov pri nekaterih sodelujočih gluhih osebah. Za odpravo omenjenih omejitev smo v naši študiji uporabili, za preiskavo morfoloških sprememb možganov, štiri različne tehnike obdelave slik. Preiskovanci so bili gluhi od rojstva, ki še niso uporabljali slušnih pripomočkov. Analizirali smo spremembo volumna sivine in beline Heschl-ovega girusa (HG), ki je bil izmerjen z ročnim obrisovanjem. Analizo volumna in debeline sivine celih možganov smo izvedli s tehnikami voxel morfometrije VBM in analizo površine. Mikrostrukturi lastnosti beline smo analizirali na slikah difuzijskih tenzorjev (DTI). Podatke smo primerjali med 14 gluhih in 14 sliščimi osebami (po spolu in starosti primerljivi skupini). Analize ročne volumetrije je pokazala ohranjen</p>

	<p>obseg sivine HG na obeh straneh in bistveno zmanjšanje volumna beline levega HG pri gluhih. VBM je pokazala povečan volumen cerebralne sivine pri gluhih. V debelini ali površini sivine med skupinami ni bilo opaziti nobenih statistično značilnih razlik. Rezultati DTI analize so pokazali, mikrostrukturalne spremembe med skupinami v dvostranskih slušnih področjih, vključno z "Superior Temporal gyrus", HG, na Planum temporale in Planum Polare, ki so bili obsežnejši v desni polobli. Frakcijska anizotropija (FA) je pri gluhih signifikantno zmanjšana v desnem slušnem območju, aksialni difuzivnost (AD) pa v levem slušnem območju. FA in AD sta pri gluhih signifikantno zmanjšana tudi v številnih drugih področjih možganov zunaj slušnega korteksa.</p> <p>Uporaba štirih različnih metod, ki se uporabljajo v naši raziskavi, kaže spremembe, ki niso neposredno povezane, vendar nudi dodatne informacije in podpira sklep, da so strukturalne spremembe pri gluhih osebah prisotne tako v slušnih območjih kot drugod. Naši rezultati podpirajo ugotovitve študij, ki kažejo, da lahko zgodnja gluhost povzroči zmanjšan volumen beline in mikrostrukturalne spremembe beline v slušnih področjih. Iz mikrostrukturalnih sprememb na številnih drugih področjih in povečanega obsega sivine v malih možganih pri gluhih, lahko sklepamo, da zgodnja gluhost povzroči razširjene strukturalne spremembe v možganih. To verjetno odraža atrofijo ali degradacijo, kot tudi kompenzacijo in reorganizacijo v odsotnosti slušnih dražljajev in uporabo znakovnega jezika.</p>
ANG	<p>Functional and structural brain alterations in the absence of the auditory input have been described, but the observed structural brain changes in the deaf are not uniform. Some of the previous researchers focused only on the auditory areas, while others investigated the whole brain or other selected regions of interest. Majority of studies revealed decreased white matter (WM) volume or altered WM microstructure and preserved grey matter (GM) structure of the auditory areas in the deaf. However, preserved WM and increased or decreased GM volume of the auditory areas in the deaf have also been reported. Several structural alterations in the deaf were found also outside the auditory areas, but these regions differ between the studies. The observed differences between the studies could be due to the use of different single-analysis techniques, or the diverse population sample and its size, or possibly due to the usage of hearing aids by some participating deaf subjects. To overcome the aforementioned limitations four different image-processing techniques were used to investigate changes in the brain morphology of prelingually deaf adults who have never used hearing aids. GM and WM volume of the Heschl's gyrus (HG) were measured using manual volumetry, while whole brain GM volume, thickness and surface area were assessed by voxel-based morphometry (VBM) and surface-based analysis. The microstructural properties of the WM were evaluated by diffusion tensor imaging (DTI). The data were compared between 14 congenitally deaf adults and 14 sex- and age-matched normal hearing controls. Manual volumetry revealed preserved GM volume of the bilateral HG and significantly decreased WM volume of the left HG in the deaf. VBM showed increased cerebellar GM volume in the deaf, while no statistically significant differences were observed in the GM thickness or surface area between the groups. The results of the DTI analysis showed WM microstructural alterations between the groups in the bilateral auditory areas, including the superior temporal gyrus, the HG, the planum temporale and the planum polare, which were more extensive in the right hemisphere. Fractional anisotropy (FA) was significantly reduced in the right and axial diffusivity (AD) in the left auditory areas in the deaf. FA and AD were significantly reduced also in several other brain areas outside the auditory cortex in the deaf. The use of four different methods used in our study, although showing changes that are not directly related, provides additional information and supports the conclusion that in prelingually deaf subjects structural alterations are present both in the auditory areas and</p>

		elsewhere. Our results support the findings of those studies showing that early deafness results in decreased WM volume and microstructural WM alterations in the auditory areas. As we observed WM microstructural alteration also in several other areas and increased GM volume in the cerebellum in the deaf, we can conclude that early deafness results in widespread structural brain changes. These probably reflect atrophy or degradation as well as compensatory cross-modal reorganisation in the absence of the auditory input and the use of the sign language.
Objavljeno v		Elsevier/North-Holland; Hearing Research; 2014; Vol. 318, iss.; str. 1-10; Impact Factor: 2.848; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 1.343; A": 1; A': 1; WoS: CL, RU, TD; Avtorji / Authors: Hribar Manja, Šuput Dušan, Araujo Carvalho Altieri, Battelino Saba, Vovk Andrej
Tipologija	1.01	Izvirni znanstveni članek

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati programske skupine⁶

	Družbeno-ekonomski dosežek	
1.	COBISS ID	4818283 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Zaščita srca in ožilja zs temno čokolado <i>ANG</i> Cardiovascular protective effects of dark chocolate
	Opis	<i>SLO</i> Antioksidanti kot dodatki h prehrani večinoma niso dosegli zelenega učinka v preventivnem ali kurativnem zmanjševanju oksidativnega stresa, čeprav se njihove učinke lahko pokaže v pogojih in vitro. Možnosti zakaj je temu tako je veliko, v tem delu pa je predstavljena zamisel, da so oksidirane oblike tiste, ki prožijo zaščitne odgovore v organizmu. Če se izkaže kot resnično, lahko vodi v razvoj učinkovitejših tovrstnih prehranskih dodatkov. <i>ANG</i> Many clinical trials in which individuals received one or more dietary antioxidants failed to demonstrate conclusive effects of antioxidant supplementation and in some cases the antioxidant therapy can even increase mortality. In this work, the idea is presented that antioxidants in their oxidative forms may have more health-beneficial effects than their reduced forms. It seems that it is not the anti-oxidative potential of the antioxidants that has the major role in health-improvement, but rather their involvement in cell signaling processes, regulation of transcription factor activities and other determinants of gene expression. Low concentrations of oxidized antioxidants may trigger an adaptive stress response (hormesis) and provoke an increased endogenous antioxidant protection and an activation of damage repair processes. Thus, if proved beneficial, the food supplements should contain also low to moderate concentration of specific antioxidants in their oxidized forms.
	Šifra	F.02 Pridobitev novih znanstvenih spoznanj
	Objavljeno v	DRUNPP; HealthMed; 2014; Vol. 8, no. 3; str. 384-394; Avtorji / Authors: Pandel Mikuš Ruža, Vičič Vid, Milisav Irina
	Tipologija	1.02 Pregledni znanstveni članek
2.	COBISS ID	28948953 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Večkanalni sistem za določanje od utripa odvisno variabilnost intervala QT <i>ANG</i> Multi-channel system for beat to beat QT interval variability
	Opis	<i>SLO</i> US patent: Razvili smo računalniški programa PQT.exe za analizo intervala QT v standardnem EKG. Program deluje v realnem času z merilnim sistemom Cardiax (Budimpešta) in interaktivno komunicira s serverskim program

		Cardiosoft (USA) in ga vgrajuje ameriška družba Cardiosoft kot del softwareskega paketa, ki je financirala zaščito izdelka (U.S. patent).
	ANG	US patent: An analytical method and the executable computer program was developed for the analysis of the QT interval in the standard 12 lead ECG recording. The program works in realtime together with the Cardiax system (IMED, Budapest) and communicates interactively via internet with the server program Cardiosoft (Houston, Tx, USA), and is implemented by Cardiosoft as a part of the software package. (filed U.S. patent Cardiosoft).
	Šifra	F.32 Mednarodni patent
	Objavljeno v	United States Patent and Trademark Office; 2011; 24 str.; A": 1;A': 1; Avtorji / Authors: Starc Vito
	Tipologija	2.24 Patent
3.	COBISS ID	255568640 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Embriologija
		ANG Embriology
	Opis	SLO Knjiga je predpisani učbenik za študente medicine in dentalne medicine. Zajema vsa področja embriologije, pomembna za študij medicine.
		ANG The book comprises all aspects of embriology imporant for the study of medicine.
	Šifra	C.02 Uredništvo nacionalne monografije
	Objavljeno v	Medicinska fakulteta; 2011; 78 str.; Avtorji / Authors: Petrovič Danijel, Zorc Marjeta, Zorc-Pleskovič Ruda, Milutinović Živin Aleksandra
	Tipologija	2.03 Univerzitetni, visokošolski ali višješolski učbenik z recenzijo
4.	COBISS ID	26023641 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Perkutana zamenjava aortne zaklopke
		ANG Transcatheter aortic valve implantation
	Opis	SLO Menjava zaklopk v srcu je zahteven in drag operativni poseg, ki zahteva dolgotrajno okrevanje. Poleg tega takšnega posega nekateri bolniki ne morejo prestati npr. zaradi kakšne druge bolezni, te pa ni mogoče operativno zdraviti zaradi bolezni zaklopke. Ta začaran krog lahko prekinemo z vstavitvijo npr. aortne zaklopke (TAVI), kar je skorajda neinvaziven, praktično ambulanten poseg. Član programske skupine je kt prvi v Sloveniji uvedel ta poseg v rutinsko klinično prakso in je sedaj v svetu med vodilnimi na tem področju.
		ANG Successful aortic valve replacement in the setting of aortic stenosis leads todramatic improvements of the patient's dinical condition and wellbeing. Standard surgical aortic valve replacement is a relatively safe procedure in patients with low procedural predicted risk. Because of thoracotomy, cardiopulmonary bypass, aortotomy and difficult rehabilitation, the risk of possible complications, especially in the elderly, can be high. The treatment of symptomatic aortic steno si s in high risk patients has led to alternative pathways of treating symptomatic aortic stenosis. Balloon aortic valvuloplasty, as the first attempt of definite treatment of aortic stenosis, was not very successful because it yielded only short-term results. Research continued with balloon-expandable and self-expandable aortic valve prostheses that are deployed at the site of the native aortic valve using special applicators through the peripheral vessels. This procedure has its advantages and disadvantages compared to the conventional surgical procedure, but currentresults in selected high risk patients are comparable. With new knowledge, and improved technique and instruments, outcomes can be expected toimprove in the future.

	Šifra	F.21 Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Objavljeno v	Medicinski razgledi; Medicinski razgledi; 2009; Letn. 48, št. 3; str. 233-241; Avtorji / Authors: Šušteršič Miha, Bunc Matjaž	
	Tipologija	1.02 Pregledni znanstveni članek	
5.	COBISS ID	7968852	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Robot za bimanualni trening hemiparetikov
		ANG	Haptic robot with adaptive control for bimanual training of hemiparetic subjects
	Opis	SLO	Avtorji so prikazali razvoj novega robota, ki omogoča vadbo hemiparetikov za hitrejše okrevanje mišične moči.
		ANG	The authors have presented a new robot that can be used for the training of hemiparetics, which speedsup the recovery of muscle strength.
	Šifra	F.06 Razvoj novega izdelka	
	Objavljeno v	ICABB; ICABB-2010; 2010; Str. 1-6; Avtorji / Authors: Trlep Matic, Mihelj Matjaž, Puh Urška, Munih Marko	
	Tipologija	1.08 Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci	

8. Drugi pomembni rezultati programske skupine²

Člani programske skupine so v eltu 2014 intenzivno pripravljali prijavo na EU program TEAMING (z akronimom ARTEMIDA), ki je bil letos sprejet v prvo leto financiranja, kar je izjemen dosežek za Slovenijo.

Člani raziskovalne skupine so vodilni na področju kardiovaskularne medicine:
 Prof. M. Bunc: uvajanje transkutane zamenjave srčnih zaklopk
 Prof. B.- Vrtovec: uvajanje celične terapije kardiomiopatij, vključenje v EU projekt

Uvedba novih preiskovalnih metod na področju MRI in MRS (Prof. D. Šuput in Dr. A. Vovk)

Odkritje mutacije, ki vodi v zgodnji razvoj parkinsonove bolezni in smrt

9. Pomen raziskovalnih rezultatov programske skupine³

9.1. Pomen za razvoj znanosti⁹

SLO

Največji pomen programa P3-0019 za razvoj znanosti je interdisciplinarnost s povezovanjem raziskav od molekularnega, genetskega in celičnega nivoja do kliničnih raziskav v smislu translacijske medicine. Usmerili smo se predvsem v raziskave nevrodegenerativnih obolenj v povezavi s kardiovaskularnimi obolenji ter vplivom okoljskih dejavnikov na razvoj teh patoloških procesov.

Na področju toksikologije smo odkrili nov blokator nACh receptorja - PAX, izoliran iz korale *Parazoanthus axinellae* in nekateri sintetični analogi. Blokatorji nAChR in inhibitorji AChE so pomembne izhodiščne substance za razvoj a) zdravil za razne vrste demenc in b) zdravila za odvajanje od nekaterih adicij.

Pomen na področju nevroznanosti:

Odkrili smo nevrodegenerativne učinke MC, večino raziskav pa usmerili v nadaljnji razvoj avtomatske segmentacije MR slik možganov, ki je omogočila natančnejše proučevanje plastičnosti možganov, kar smo nazorno prikazali na primeru reorganizacije možganov v odsotnosti avditornega priliva signalov.

Na področju nevrovaskularne sklopitve smo odkrili, da je avtonomna disfunkcija pri nekaterih

nevrodegenerativnih boleznih povezana z motnjami interakcije avtoregulacije mikrocirkulacije s kontrolo prek avtonomnega živčevja.

Pomen za znanost na področju kardiovaskularnega sistema, avtonomnega živčevja in nevrovaskularne sklopitve:

Ugotovili smo, kateri ionski mehanizmi vodijo v nastanek aritmij, povezanih z izločanjem vazoaktivnega intestinalnega peptida, kar je odprlo nov pogled na razvoj nekaterih aritmij in na principe zdravljenja.

Številne od naštetih patologij so povezane z reaktivnimi kisikovimi spojinami in z apoptozo celic. Velik pomen za razvoj znanosti je v rezultatih dveh raziskav, ki sta pokazali, da do sedaj uveljavljeno mnenje, da je apoptoza reverzibilni proces, ne velja za zgodnje stopnje apoptoze, saj smo nedvomno pokazali, da so prve stopnje apoptoze reverzibilne. Področji apoptoze in senescence celic bosta tudi pomembni del raziskav v novem programskem obdobju, ko se bomo usmerili v raziskave staranja.

ANG

The most important role of the programme P3-0019 for the development of science is its interdisciplinarity. We have combined the research on molecular, genetic, cellular and clinical level leading to the translational science in medicine in the interconnected field(s) of neuroscience, neurovascular coupling and cardiovascular medicine.

Here are some representative examples:

New inhibitor of AChE and blocker of nAChR has been discovered and synthetic analogues synthesized. These substances may be important in the development of drugs targeting at a) dementias and b) treatment of addictions.

Neurodegenerative effects of microcystins, a naturally occurring toxins have been discovered.

New methods for brain segmentations have been developed and used in the study of brain plasticity, e.g. in deaf subjects (absence of auditory output results in widespread structural brain changes).

The ionic basis of the vasoactive intestinal peptide caused arrhythmias has been elucidated.

As most of the studied pathology can be linked to the damage by the reactive oxidative species leading to apoptosis the latter process has been studied in detail. We have demonstrated that the early stages of apoptosis are, contrary to our previous knowledge, reversible. This is an important discovery that will be studied in the future in combination with the study of cell senescence.

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹⁰

SLO

Povezanost raziskav od molekule do organizma na področju nevroznanosti, nevrovaskularne sklopitve in kardiovaskularnih obolenj je pomembna za uvedbo translacijske medicine v Sloveniji. V povezavi z raziskovalci doma in v tujini (Francija, ZDA) smo razvili nekaj postopkov uporabnih tako za raziskovalno kot za klinično delo. S tem smo prispevali tudi k ugledu Slovenije. Prav prenos znanja iz teorije v prakso je zanimiv tudi za širšo javnost, ki jo v okviru možnosti o dognanjih obveščamo.

Navajamo nekaj primerov dosežkov:

Prvi v Sloveniji smo na področju MRI začeli s snemanjem DWI celega telesa, uporabno pri detekciji in sledenju razvoju/propadu metastaz po terpiji.

V Sloveniji smo prvi izvedli MRI slikanja pudendalnega živca pri patologiji v mali medenici.

Raziskave na področju učinkov laminarnega toka na endotelijsko funkcijo, ki smo jo začeli v

sodelovanju s Texas Heart Institute in UT v Houstonu so pokazale, da so učinki laminarnega toka minimalni, kar je pomembno za razvoj miniaturnih centrifugalnih pomožnih črpalk. Nadaljnja raziskava je pokazala, da so takšne črpalke po funkciji enakovredne komercialno dostopnim črpalkam, bistveno pa izboljšajo kvaliteto življenja.

Na področju analize EKG signala je bil dosežen razvoj, ki je pripeljal do patenta (USA)

Zastrupitve s CO so v Sloveniji razmeroma pogoste. Na področju hiperbarične medicine smo proučevali časovno odvisen nevroprotektivne učinke hiperbarične oksigenacije. Ugotovili smo, da le hiperbarična oksigenacija in ne le 100% kisik lahko uspešno prepreči apoptozo nevronov pri zastrupitvi z ogljikovim monoksidom.

Dva člana programske skupine sta dosegla izjemne rezultate na področju kardiovaskularne medicine: uvedba transkutane zamenjave srčnih zaklopk in uspešna terapija kardiomiopatij s celično terapijo.

ANG

Integration of research »from molecule to man« in the field(s) of neuroscience, neurovascular coupling and cardiovascular medicine is important for affirmation of translational medicine in Slovenia. Together with scientists in Slovenia and abroad (France, USA) we have developed several procedures useful for scientific research as well as for the clinical practice. Public awareness of the importance of the research is tightly related to the transfer of knowledge into the every day's practice.

Here are some examples of achievements with socio-economic impact:

Our group was the first in Slovenia to introduce whole body DWI and also the first to introduce pudendal nerve MR imaging in the diagnostics of pelvic anomalies.

Research of the influence of the laminar flow on endothelial function has contributed to the introduction of the new generation of the left ventricular assist devices.

Development of EKG and high-resolution EKG analysis has led to US patent.

Carbon monoxide poisoning is relatively frequent in Slovenia. In the field of hyperbaric medicine we have shown that only hyperbaric oxygen and not 100 % oxygen at atmospheric pressure can prevent neuronal apoptosis after carbon monoxide intoxication.

Two members of the team have achieved exceptional results in the treatment of cardiovascular diseases: introduction of transcatheter aortic valve replacement and treatment of cardiomyopathies with trans-epicardial application of CD34+ cells.

10. Zaključena mentorstva članov programske skupine pri vzgoji kadrov v obdobju 1.1.2009-31.12.2014¹¹

10.1. Diplome¹²

vrsta usposabljanja	število diplom
bolonjski program - I. stopnja	16
bolonjski program - II. stopnja	26
univerzitetni (stari) program	2

10.2. Magisterij znanosti in doktorat znanosti¹³

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Mag.	Dr.	MR	
27580	Klara Bulc Rozman	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
27577	Andrej Fabjan	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

28076	Matej Vrabec	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
29456	Maja Špiljak Pakkanen	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
23183	Nuška Zorko	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
10693	Jan Kobal	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
27609	Tina Mele	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
28326	Damijan Nipič	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
26268	Andrej Vovk	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
36998	Liljana Mervic	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
24790	Petra Zupet	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
23230	Ljuba Krnjak	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
17712	Janez Podobnik	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
33765	Nejc Mekiš	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
0	Mark Mušič	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
0	Gašper Gregorič	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
0	Hohnec Mateja	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	

Legenda:

Mag. - Znanstveni magisterij

Dr. - Doktorat znanosti

MR - mladi raziskovalec

11. Pretok mladih raziskovalcev – zaposlitev po zaključenem usposabljanju¹⁴

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Mag.	Dr.	Zaposlitev	
27580	Klara Bulc Rozman	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	D - Javni zavod	
27577	Andrej Fabjan	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	D - Javni zavod	
28326	Damijan Nipič	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	D - Javni zavod	
26268	Andrej Vovk	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	D - Javni zavod	

Legenda zaposlitev:

A - visokošolski in javni raziskovalni zavodi

B - gospodarstvo

C - javna uprava

D - družbene dejavnosti

E - tujina

F - drugo

12. Vključenost raziskovalcev iz podjetij in gostovanje raziskovalcev, podoktorandov ter študentov iz tujine, daljše od enega meseca, v obdobju 1.1.2009-31.12.2014

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Sodelovanje v programski skupini	Število mesecev	
0	Jordi Molgo	B - uveljavljeni raziskovalec	1	
0	Evelyne Benoit	B - uveljavljeni raziskovalec	1	
0	Tatjana Đukić	C - študent – doktorand	2	

Legenda sodelovanja v programski skupini:

- A - raziskovalec/strokovnjak iz podjetja
- B - uveljavljeni raziskovalec iz tujine
- C - študent – doktorand iz tujine
- D - podoktorand iz tujine

13. Vključevanje v raziskovalne programe Evropske unije in v druge mednarodne raziskovalne in razvojne programe ter drugo mednarodno sodelovanje v obdobju 1.1.2009-31.12.2014¹⁵

SLO

Bojan Vrtovec: EU projekt (celična terapija kardiomiopatij)

Irina Milisav je članica upravnega odbora European Cooperation in Science and Technology COST BM1203 EUROS in predstavnica Slovenije v COST povezavi za delo z reaktivnimi kisikovimi zvrstmi. Spletna stran: http://www.cost.eu/domains_actions/bmbs/Actions/BM1203?management COST EUROS združuje znanstvenike iz 33 držav z namenom, da se bolje povežejo evropski raziskovalci na področju oksidativnega stresa in povečajo konkurenčnost članic Evropske skupnosti na tem področju. V to združenje so povezani strokovnjaki, ki delujejo na različnih področjih biomedicinskih znanosti, od medicinskih znanosti do varstva kulturnih rastlin. Za vzpostavitev tesnejših stikov so udeleženci znotraj projekta povezani v 4 skupine. Irina Milisav Ribarič je predstavnica Slovenije v upravnem odboru (Management committee). V okviru sodelovanja znotraj te akcije je že opravila obisk na Univerzi v Aarhusu pri prof. dr. Sureshu Rattanu. Rezultati raziskovalnega dela na tem področju so že objavljeni v revijah z visokim IF.

Aleksanda Milutinovič Živin je od 2004 do 2010 sodelovala v dveh EU projektih v okviru ECCOST B10 in B30; vodja projekta v Sloveniji je bil M. Živin.

Dušan Šuput je bil kot dekan partner v EU projektu MEDINE II (MEDINE2, a new European Academic Network in Medical Education supported by the European Commission Directorate of Education and Culture; web: medine2.com), drugi sodelujoči, ki je bil delegiran na srečanja, je Tomaž Marš, ki pa ni član projektne skupine. Zaključek WP 5 in 6 je bil v letu 2013; poročilo je bilo najbolje ocenjeno v celi skupini.

Erasmus: Vodja programa Dušan Šuput je vzpostavil mednarodno pisarno na ULMF in sklenil številna sodelovanja s prek 90 uglednih Univerz in Medicinskih fakultet, kot npr.:

Imperial College London UK LONDON
University of Nottingham
Gent University B GENT 01
Humboldt Universität Berlin D BERLIN
LudwigMaximilians University of Munchen D MUNCHEN
AlbertLudwig University of Freiburg D FREIBURG ()
Universite de Nice (www.chunice.fr)
Universita' degli Studi di Firenze I FIRENZE
Universita' degli Studi di MilanoBicocca I MILANO
Medizinische Universität Graz A GRAZ
Medizinische Universität Wien A WIEN
Katholieke Hogeschool Kempen B GEEL
Universita' degli Studi di Siena I SIENA 01
Göteborg University S GOTEBORG
University of Stockholm S STOCKHOLM
University of Helsinki SF HELSINKI
University of Oulu SF OULU
University of Turku SF TURKU
First Faculty of Medicine Charles University CZ PRAHA
Universidad de Santiago de Compostela E SANTIAGO
Sammelweis University Budapest BUDAPEST
Radboud Universiteit Nijmegen NL NIJMEGEN
Universidade de Lisboa P LISBOA

Dušan Šuput:

s strani "Executive committee" AMSE je bil izvoljen za "Secretary General of the Association of Medical Schools in Europe", ki povezuje evropske Medicinske fakultete na področju pedagoške in raziskovalne dejavnosti.

- kot glavni tajnik AMSE in član skupine Evropske akademije znanosti in umetnosti (EASA) sodeluje pri pripravi vzorčnega "evropskega" kurikulumu študija medicine.

- sodelovanje z World Federation of Medical Education (WFME), Copenhagen, DK (prof. David Gordon): sodelovanje na področju raziskovalne dejavnosti in edukacije na medicinskih fakultetah.
- Bilateralni slovensko-hrvaški projekt (BIHR/1213003) z naslovom "Ali so morfološke spremembe v možganih značilne za apnejo v spanju?"
- Texas Heart Institute: sodelovanje na področju raziskav kardiovaskularnih obolenj.
- Sodelovanje z NIH v Bethesda, ZDA (B. Cox in Z. Saad): razvoj postopkov za analizo MR slik možganov in avtomatske segmentacije (nadaljevanje dela na že končanem USASLO projektu).
- sodelovanje s C.N.R.S. v Gif sur Yvette (E. Benoit in J. Molgo) na področju inhibitorjev AChE in blokatorjev nevronskega nAChR (vodja v SLO prof. Frangež, P3 0019 je sodelujoča skupina na področju proučevanja PAXa).
- Sodelovanje z INRA/INSERM v Sophia Antipolis, F (R. Rahmani) na področju primarnih humanih hepatocitov in učinkov ekotoksinov nanje.
- Texas Heart Institute in University of Texas, Houston: sodelovanje na področju raziskav kardiovaskularnih obolenj.
- AMC v Amsterdamu (prof. Bastien de Mol): sodelovanje na področju proučevanja mikrocirkulacije.

Vito Starc:

- NASA, Houston, sodelovanje z ameriško družbo Cardiosoft. Izdelava program za analizo QT intervalov EKG, ki deluje v realnem času in interaktivno komunicira s serverskim program Cardiosoft (USA). Program bo vgrajevala ameriška družba Cardiosoft kot del svoje programske opreme; dosežek: US patent v uporabi!

Helena Lenasi:

- Bilateralni slovensko-hrvaški projekt ARRS BIRU/1213039 z naslovom: 'Vpeljava nove naprave 'Minimax Doppler K' za oceno krvnega pretoka v mikrocirkulaciji'. Opravljeni so bili trije obiski in pilotska študija (meritve): Ocena krvnih pretokov v mikrocirkulaciji kože z metodo visokofrekvenčnega ultrazvoka (Minimax) in z lasersko doplerno metodo (primerjalna študija).

Borut Kirn:

- Sodelovanje z Univerzo v Maastrichtu: Mednarodna Internetna platforma za sodelovanje raziskovalcev na področju mehanike srca: www.CRTanalytics.com. Platforma omogoča objavljanje analitskih orodij in njihovo uporabo, tako da raziskovalec na svoj račun prenese izmerjene podatke in na njih aplicira analitsko funkcijo.

Aleksandra Milutinovič Živin je bila sodelavka – raziskovalka v:

- 2012/2013 Bilateralni Slovensko-Ameriški projekt (Medicinska fakulteta v Ljubljani, Inštitut za Patološko fiziologijo, Slovenija (nosilec Marko Živin) Medical University of South Carolina, Dept. Of Neurosciences, SC, ZDA (nosilec Ronald E See), (Proučevanje novega zdravila LEK8829 za zdravljenje odvisnosti od kokaina).

14. Vključenost v projekte za uporabnike, ki so v obdobju trajanja raziskovalnega programa (1.1.2009–31.12.2014) potekali izven financiranja ARRS¹⁶

SLO

Dušan Šuput:

- kot vodja programske skupine in dekan ULMF je prek UL ustanovil "spin off" podjetje ISDR v lasti ULMF. Zavod je registriran pri okrožnem sodišču v Ljubljani. Ustanovil je Center za baromedicino, ki oskrbuje celo Slovenijo za potrebe hiperbarične terapije in
- Center za klinično fiziologijo, ki ga vodi in skrbi za prenos znanja v prakso.
- Je organiziral mednarodno konferenco »Združenja medicinskih fakultet Evrope – AMSE«. Ugotovitve konference so bile oblikovane v nove smernice za ustvarjanje ustreznih pogojev študija: http://www.amsemed.eu/documents/AMSELjubljana_declaration.pdf. Smernice uporablja tudi WFME.

Žarko Finderle je:

- sodeloval z raziskovalno organizacijo UNIOR Kovaška industrija d.d. v raziskovalni skupini Razvoj centra za vrhunski šport na Rogli, delo se nadaljuje tudi v letu 2014. Gre za

interdisciplinarno razvojnoraziskovalno skupino, katere namen je prenos novega znanja v podjetje s ciljem razviti čim več mednarodno tržno zanimivih in konkurenčnih proizvodov. Cilji so: (1) ustanovitev in delovanje

Centra za vrhunski šport v klimatskem zdravilišču in olimpijskem centru na Rogli, (2) razvoj in uvedba sodobnih tehnologij za učinkovitejšo in uspešnejšo rehabilitacijo lokomotornega aparata vrhunskih športnikov in širše populacije (3) razvoj preventivnih ukrepov za zdravstveno ogrožene skupine poklicev in (4) celostni program zmanjšanja telesne teže na povečani nadmorski višini. vodil raziskavo učinkov hipobaričnih/hipoksičnih pogojev na delovanje kardiovaskularnega sistema. Merili smo visokoločljiv EKG pred odhodom športnikov na Roglo (na nadmorski višini 300 m), na Rogli pa so se meritve izvajale tedensko med bivanjem v hipobaričnih sobah. Stroške je kriil UNIOR.

Martin Štrucl:

- Je bil vodja ciljno raziskovalnega projekta MORS M30227 financiranega prek ARRS: Raziskava in simulacija učinkov ter ukrepov za zaščito vojakov in prebivalstva v primeru vojne, terorističnih napadov in naravnih katastrof. Rezultat dela je ustanovitev centra za simulacijsko medicino na ULMF.

Vito Starc:

- kot raziskoavalec in kot vodja podiplomskega študija je sodeloval pri preoblikovanju in reakreditaciji podiplomskega doktorskega študija "Biomedicina".

Matjaž Bunc je:

- redno organiziral strokovna srečanja "Posvet o kronični bolezni srca", namenjen prenosu znanja v prakso. Udeležba zdravnikom omogočapodaljšanje licence. Letos je bil že 9. "posvet", tokrat na temo "Žensko srce celovit pristop k obravnavi žensk s koronarno boleznijo". Na posvetu so predstavljena tudi dognanja naših raziskav

Člani programske skupine smo nosilci več predmetov pri dodiplomskem in podiplomskem doktorskem študiju. Pri izbirnih predmetih doktorskega študija se študenti izobražujejo tudi v okviru raziskav in metodologij, ki jih uporabljamo v programski skupini. Hkrati smo nosilci pomembnih funkcij:

- dekan ULMF
- predstojnik oddelka za podiplomski študij
- nosilci posameznih predmetov
- predstojniki inštitutov
- koordinatorstvo posameznih sklopov podoktorskega študija

15. Ocena tehnološke zrelosti rezultatov raziskovalnega programa in možnosti za njihovo implementacijo v praksi (točka ni namenjena raziskovalnim programom s področij humanističnih ved)¹⁷

SLO

Številni rezultati dela na programu P30019 so dosegli stopnjo, ko jih je možno aplicirati v praksi. S tem namenom je bilo ustanovljeno spinoff podjetje/zavod Inštitut za storitvene dejavnosti in razvoj (ISDR) v lasti ULMF. Sklep o ustanovitvi subjekta je v sodnem registru okrožnega sodišča v Ljubljani. Ustanovili smo tudi dva centra za prenos znanja v prakso: Center za baromedicino in Center za klinično fiziologijo.

RAZVOJ NOVEGA IZDELKA:

1. Štiri nove izdelke smo združili v »Paket programske opreme za proučevanje morfoloških in fizioloških značilnosti zdrave in prizadete srčne mišice«. Oprema obsega naslednje izdelke:

- Računalniški program za stereološko analizo mikroskopskih slik
- Sistem za analizo gibanja prekatne stene z bleščicami in frekvenco zajemanja slike 900 Hz/s, kar uvršča naš sistem kot najzmogljivejši video sistem na tem področju.
 - Interaktivni računalniški program kot model delovanja srca in krvnega obtoka ter model za simulacijo prenosa kisika po telesu. Program že uporabljajo naši študenti na dodiplomskem in podiplomskem študiju.
- Računalniški programa PQT.exe za analizo intervala QT v standardnem EKG. Program

deluje v realnem času z merilnim sistemom Cardiax (Budimpešta) in interaktivno komunicira s serverskim programom CardioSoft (USA) ter postaja sestavni del tega programskega paketa. Naš program PQT.exe uporablja NASA v Houstonu, Univerza v Lundu (Švedska) in Univerza Duke (Sev. Karolina, ZDA).

2. Nov izdelek »Naprava za neinvazivno merjenje podajnosti malih arterij pri človeku« je klinično uporaben in sodi med »Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov«.

3. Razvoj nove programske opreme za analizo MR slik v sodelovanju z NIH (Bethesda, U.S.A.). Programska oprema je že vključena v programske paket AFNI (NIH, ZDA). Dosežek je pomemben za razvoj zdravstvene dejavnosti in kvalitete življenja bolnikov in je že uporabljen na številnih uglednih tujih inštitucijah.

4. Robot za bimanualni trening hemiparetikov

Novi haptični robot omogoča vadbo hemiparetikov za hitrejše okrevanje mišične moči.

Ponovno poudarjamo tudi US patent US 7,983,742 B2 "Multichannel system for beat to beat QT interval variability", Alexandria: US Patent and Trademark office, 2011US patent.

16. Ocenite, ali bi doseženi rezultati v okviru programa lahko vodili do ustanovitve spin-off podjetja, kolikšen finančni vložek bi zahteval ta korak ter kakšno infrastrukturo in opremo bi potrebovali

možnost ustanovitve spin-off podjetja	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
potrebni finančni vložek	240.000 EUR
ocena potrebne infrastrukture in opreme ¹⁸	Programska oprema in večje število zmogljivih računalnikov za analizo slike, PAX sistem in delovna posaja

17. Izjemni dosežek v letu 2014¹⁹

17.1. Izjemni znanstveni dosežek

Od največjih znanstvenih dosežkov v letu 2014 izpostavljam objavo v reviji z najvišjim faktorjem vpliva na področju, v kateri smo s kombinacijo številnih analitičnih metod dokazali plastičnost možganov pri bolnikih v odsotnosti avditornega priliva (Hearing research, 2014, COBISS 1849516)

17.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

Med izjemne družbeno-ekonomske dosežke štejemo objavo "Pulmonary hypertension in patients with advanced heart failure is associated with increased levels of interleukin-6." objavljeno v reviji Biomarkers [COBISS.SI-ID 1611948] in objavo o pozitivnih in negativnih učinkov antioksidantov v reviji Trends in food science & technology, (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924224414001630>), COBISS.SI-ID 31489241, saj so rezultati neposredno uporabni v praksi. Enako velja za uveljavitev enega od raziskovalcev programske skupine kot vodilnega v trunkutani zamenjavi srčnih zaklopk.

C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

- so vsi podatki, ki jih navajamo v poročilu, resnični in točni;
- se strinjamo z obdelavo podatkov v skladu z zakonodajo o varstvu osebnih podatkov za potrebe

- ocenjevanja in obdelavo teh podatkov za evidence ARRS;
- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v papirnati obliki;
 - so z vsebino poročila seznanjeni in se strinjajo vsi izvajalci raziskovalnega programa.

Podpisi:

*zastopnik oz. pooblaščen oseba
matične RO (JRO in/ali RO s
koncesijo):*

in

vodja raziskovalnega programa:

Univerza v Ljubljani, Medicinska
fakulteta

Dušan Šuput

ŽIG

Kraj in datum:

Ljubljana

16.3.2015

Oznaka poročila: ARRS-RPROG-ZP-2015/110

¹ Napišite povzetek raziskovalnega programa v slovenskem jeziku (največ 3.000 znakov vključno s presledki – približno pol strani, velikost pisave 11) in angleškem jeziku (največ 3.000 znakov vključno s presledki – približno pol strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

² Napišite kratko vsebinsko poročilo, v katerem predstavite raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja, rezultate in učinke raziskovalnega programa in njihovo uporabo ter sodelovanje s tujimi partnerji. V primeru odobrenega povečanja obsega financiranja raziskovalnega programa v letu 2014 mora poročilo o realizaciji programa dela zajemati predložen program dela ob prijavi in predložen dopolnjen program dela v letu 2014. Največ 12.000 znakov vključno s presledki (približno dve strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

³ Realizacija raziskovalne hipoteze. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

⁴ V primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa dela raziskovalnega programa, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega programa oziroma v primeru sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave programske skupine v zadnjem letu izvajanja raziskovalnega programa, napišite obrazložitev. V primeru, da sprememb ni bilo, navedite: "Ni bilo sprememb.". Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

⁵ Navedite znanstvene dosežke (največ pet), ki so nastali v okviru izvajanja raziskovalnega programa. Raziskovalni dosežek iz obdobja izvajanja programa vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A'' ali A'. [Nazaj](#)

⁶ Navedite družbeno-ekonomske dosežke (največ pet), ki so nastali v okviru izvajanja raziskovalnega programa. Družbeno-ekonomski dosežek iz obdobja izvajanja programa vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A'' ali A'.

Družbeno-ekonomski dosežek je po svoji strukturi drugačen kot znanstveni dosežek. Povzetek znanstvenega dosežka je praviloma povzetek bibliografske enote (članka, knjige), v kateri je dosežek objavljen.

Povzetek družbeno-ekonomskega dosežka praviloma ni povzetek bibliografske enote, ki ta dosežek dokumentira, ker je dosežek sklop več rezultatov raziskovanja, ki je lahko dokumentiran v različnih bibliografskih enotah. COBISS ID zato ni enoznačen, izjemoma pa ga lahko tudi ni (npr. prehod mlajših sodelavcev v gospodarstvo na pomembnih raziskovalnih nalogah, ali ustanovitve podjetja kot rezultat programa ... - v obeh primerih ni COBISS ID). [Nazaj](#)

⁷ Navedite rezultate raziskovalnega programa iz obdobja izvajanja programa v primeru, da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 6 in 7 (npr. ker se ga v sistemu COBISS ne vodi). Največ 2.000 znakov vključno s presledki (približno 1/3 strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

⁸ Pomen raziskovalnih rezultatov za razvoj znanosti in za razvoj Slovenije bo objavljen na spletni strani: <http://www.sicris.si/> za posamezen program, ki je predmet poročanja. [Nazaj](#)

⁹ Največ 4.000 znakov vključno s presledki (približno 2/3 strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

¹⁰ Največ 4.000 znakov vključno s presledki (približno 2/3 strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

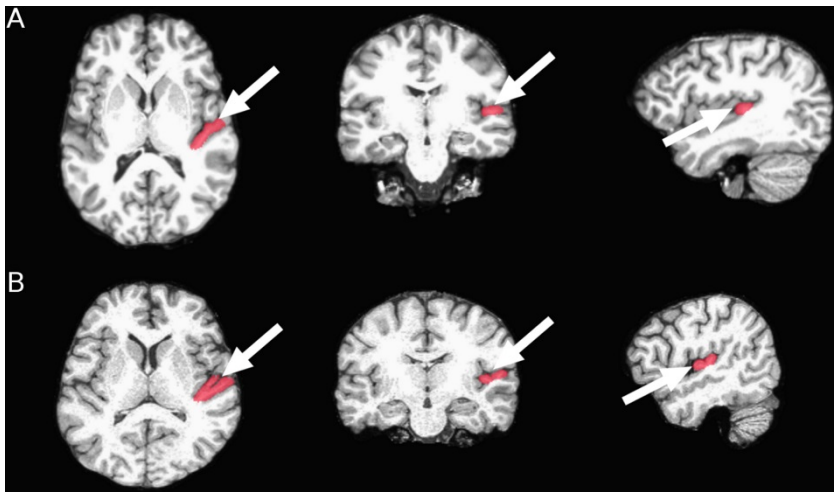
¹¹ Upoštevajo se le tiste diplome, magisteriji znanosti in doktorati znanosti (zaključene/i v obdobju 1.1.2009–31.12.2014), pri katerih so kot mentorji sodelovali člani programske skupine. [Nazaj](#)

- ¹² Vpišite število opravljenih diplom v času izvajanja raziskovalnega programa glede na vrsto usposabljanja. [Nazaj](#)
- ¹³ Vpišite šifro raziskovalca in/ali ime in priimek osebe, ki je v času izvajanja raziskovalnega programa pridobila naziv magister znanosti in/ali doktor znanosti ter označite doseženo izobrazbo. V primeru, da se je oseba usposabljala po programu Mladi raziskovalci, označite "MR". [Nazaj](#)
- ¹⁴ Za mlade raziskovalce, ki ste jih navedli v tabeli 11.2. točke (usposabljanje so uspešno zaključili v obdobju od 1.1.2009 do 31.12.2014), izberite oz. označite, kje so se zaposlili po zaključenem usposabljanju. [Nazaj](#)
- ¹⁵ Navedite naslove projektov in ime člana programske skupine, ki je bil vodja/koordinator navedenega projekta. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)
- ¹⁶ Navedite naslove projektov, ki ne sodijo v okvir financiranja ARRS (npr: industrijski projekti, projekti za druge naročnike, državno upravo, občine idr.) in ime člana programske skupine, ki je bil vodja/koordinator navedenega projekta. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)
- ¹⁷ Opišite možnosti za uporabo rezultatov v praksi. Opišite izdelke oziroma tehnologijo in potencialne trge oziroma tržne niše, v katere sodijo. Ocenite dodano vrednost izdelkov, katerih osnova je znanje, razvito v okviru programa oziroma dodano vrednost na zaposlenega, če jo je mogoče oceniti (npr. v primerih, ko je rezultat izboljšava obstoječih tehnologij oziroma izdelkov). Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)
- ¹⁸ Največ 1.000 znakov vključno s presledki (približno 1/6 strani, velikost pisave 11) [Nazaj](#)
- ¹⁹ Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega programa v letu 2014 (največ 1000 znakov, vključno s presledki, velikost pisave 11). Za dosežek pripravite diapozitiv, ki vsebuje sliko ali drugo slikovno gradivo v zvezi z izjemnim dosežkom (velikost pisave najmanj 16, približno pol strani) in opis izjemnega dosežka (velikost pisave 12, približno pol strani). Diapozitiv/-a priložite kot priponko/-i k temu poročilu. Vzorec diapozitiva je objavljen na spletni strani ARRS <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/>, predstavitev dosežkov za pretekla leta pa so objavljena na spletni strani <http://www.arrs.gov.si/sl/analyze/dosez/>. [Nazaj](#)

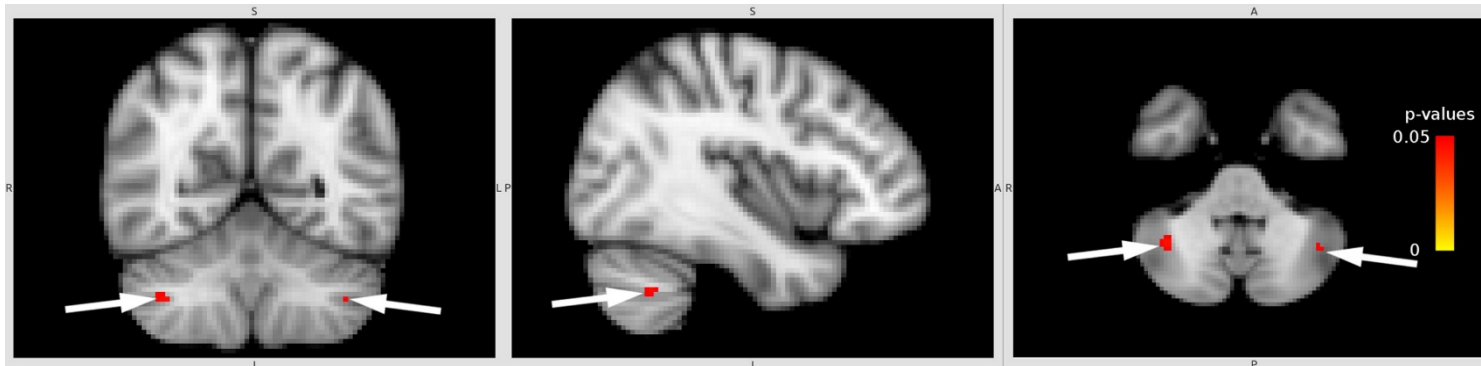
Obrazec: ARRS-RPROG-ZP/2015 v1.00b
C5-C4-79-8E-91-A3-41-8B-B9-19-7C-99-C6-27-B0-7E-1F-D3-02-33

Priloga 1

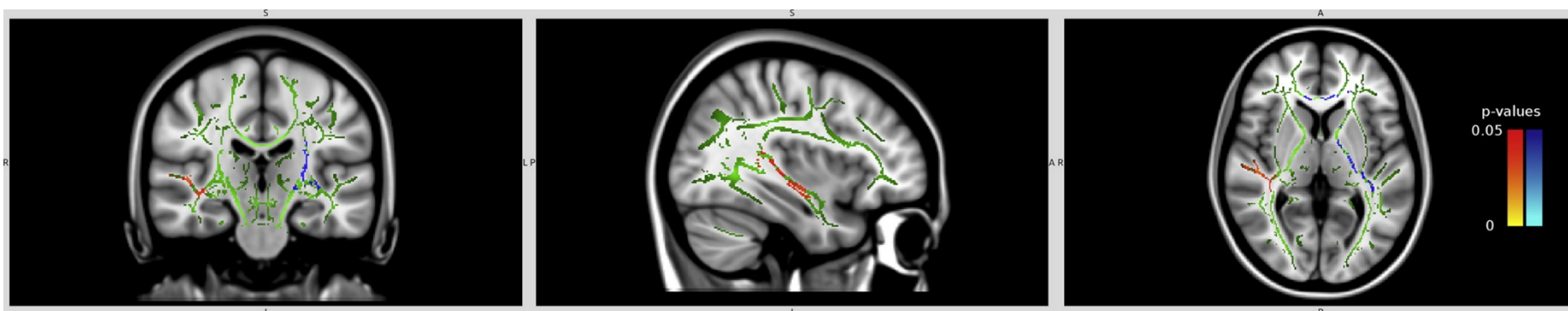
STRUKTURNE SPREMEMBE MOŽGANOV PRI GLUHIH



Variantne oblike Heschlovega girusa v aksialnem, koronarnem in sagitalnem pogledu: A - enojni; B - razceplen



Obojestransko povečan volumen sivine pri gluhih v malih možganih



Pri gluhih: - zmanjšana FA v desnem slušnem področju, prikazana z rdečo
- zmanjšana AD v levem slušnem področju, prikazana z modro

UGOTOVITVE: ODSOTNOST SLUŠNIH DRAŽLJAJEV IN UPORABA ZNAKOVNEGA JEZIKA POVZROČITA REORGANIZACIJO MOŽGANSKE SIVINE IN BELINE TER SPREMEMBE KONEKTIVNOSTI V MOŽGANIH GLUHIH OSEB.