

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2011-1/148

ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	J3-0029
Naslov projekta	UČINEK NORMOBARIČNEGA IN HIPERBARIČNEGA KISIKA NA APOPTOZO MOŽGANSKIH NEVRONOV IN ASTROCITOV TER SERUMSKI NIVO PROTEINA S100B PRI ZASTR
Vodja projekta	24927 Miran Brvar
Tip projekta	J Temeljni projekt
Obseg raziskovalnih ur	2.085
Cenovni razred	D
Trajanje projekta	02.2008 - 01.2011
Nosilna raziskovalna organizacija	381 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	312 Univerzitetni klinični center Ljubljana
Družbeno-ekonomski cilj	13. Splošni napredek znanja - RiR financiran iz drugih virov (ne iz splošnih univerzitetnih fondov - SUF)

1.1. Družbeno-ekonomski cilj¹

Šifra	07.
Naziv	Zdravje

2. Sofinancerji²

1.	Naziv	
	Naslov	
2.	Naziv	
	Naslov	
3.	Naziv	
	Naslov	

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

3. Poročilo o realizaciji programa raziskovalnega projekta³

Namen prvega dela predlaganega projekta je bil raziskati učinkovitost normobaričnega in hiperbaričnega kisika pri preprečevanju apoptoze nevronov in astrocitov glede na različne čase po izpostavi CO.

V prvem delu smo najprej opravili raziskavo z živalskim modelom zastrupitve z ogljikovim monoksidom in spremljali histološke spremembe možganov (zlasti hipokampus), vključno z imunohistokemičnimi preiskavami na apoptozo. 24 ur pred poskusom smo Wistar podganam v kratkotrajni intraperitonealni anesteziji vstavili kateter v notranjo jugularno veno. Podgane z vstavljenim jugularnim katetrom smo nato dali v komoro iz pleksi stekla in jih zastupili s tovarniško pripravljenima mešanicama CO in zraka. Kombinaciji časa izpostave (60 minut) in koncentracije CO v

zraku (3000 ppm) smo izbrali v predhodnih poskusih, in sicer glede na najprimernejši razmerji stanja zavesti med zastrupitvijo in preživetjem. Koncentracijo CO v komori smo dodatno preverili z Draegerjevimi merilcem CO. Ob koncu izpostave CO smo podganam ocenili stopnjo zavesti z ocenjevanjem motorične reakcije na bolečino. V krvi, ki jo smo odvzeli ob koncu zastrupitve, smo s spektrofotometrično metodo določili delež karboksihemoglobina. Podgane smo nato izpostavili še 30 minut 100% kisiku pri tlaku 3 bari v različnih obdobjih od 0 do 12 ur po izpostavi CO.

Preživetje podgan po zastrupitvi smo spremljali 24 ur, nato smo jih žrtvovali. Podganje možgane smo fiksirali v 4% raztopini formaldehida s fosfatnim pufrom pri pH 7.4, nato smo možgane obdelali v skladu s standardnimi postopki in vložili v parafinski vosek v manj kot 12 urah. Zaporedne 4µm rezine smo obarvali s hematoksilin-eozinskim barvilom. V nadaljevanju smo z imunohistokemično analizo z monoklonskimi protitelesi proti aktivirani kaspazi-3 (Cleaved Caspase-3 (Asp175) Antibody, Cell Signaling Technology) razkrili apoptotične celice, prevsem v CA1 regiji hipokampus, ki je zelo občutljiva na toksični učinek CO. S pomočjo mikroskopa smo v hipokampusu vsake živali prešteli najmanj 500 ganglijskih celic in izračunali odstotek celic z aktivirano kaspazo-3.

V raziskavi smo odkrili, da CO povzroča apoptozo ganglijskih celic. Podgane izpostavljene le CO so imele najvišji odstotek apoptotičnih celic (32%). Najnižji odstotek apoptotičnih celic pri podganah izpostavljenih hiperbaričnemu kisiku je bil 3 in 5 ur po izpostavi CO. V raziskavi smo tako ugotovili, da ima zdravljenje s hiperbaričnim kisikom časovno odvisen zaščitni učinek za apoptozo nevronov povzročeno s CO. Zdravljenje s hiperbaričnim kisikom najuspešneje preprečuje apoptozo nevronov 3 do 5 ur po zastrupitvi s CO. Glede na rezultate naše raziskave bi bilo zastrupljence s CO najbolj smiselno zdraviti v hiperbarični komori 3 do 5 ur po zastrupitvi s CO.

S pomočjo živalskega modela zastrupitve s CO smo uspeli prikazati tudi enakovredno učinkovitost takojšnjega normobaričnega in hiperbaričnega zdravljenja s kisikom, kar je predvsem pomembno za urgentno zdravljenje zastrupljencev s CO, ki morajo takoj prejeti 100% kisik preko maske z rezervoarjem.

Opisani raziskavi sta pokazali, da sta normobarični in hiperbarični kisik enakovredno učinkovita takoj po izpostavi CO, vendar se učinkovitost hiperbaričnega kisika nekaj ur po izpostavi CO zveča v primerjavi s takojšnjim in tudi poznejšim hiperbaričnim kisikom. Odkritje optimalnega odmerka kisika in časovnega poteka zdravljenja s kisikom glede na čas po zastrupitvi s CO pri preprečevanju apoptoze in nekroze nevronov predstavlja prelomni dogodek v raziskovanju učinkovitosti hiperbaričnega zdravljenja zastrupitev s CO. To odkritje bo lahko vodilo v spremembo trenutnih indikacij za hiperbarično zdravljenje glede na čas, ki je minil od izpostave CO, ter bo verjetno postopno vodilo tudi v spremembo trenutnega protokola normobaričnega in hiperbaričnega zdravljenja zastrupljencev s CO. Glede na naše prejšnje raziskave lahko predvidevamo, da bo zdravljenje z nizkimi odmerki kisika takoj po zastrupitvi s CO in nato nadaljevanje zdravljenja z visokimi odmerki kisika skozi daljši čas verjetno učinkoviteje zmanjšalo oziroma preprečilo okvaro možganov po zastrupitvi s CO.

V prvem delu projekta smo učinkovitost normobaričnega in hiperbaričnega kisika pri preprečevanju apoptoze nevronov in astrocitov glede na različne čase po izpostavi CO preverili še z *in vitro* modelom.

V raziskavi smo uporabili *in vitro* ekspozicijski sistem, s katerim smo preverili normobaričen (1 bar) in hiperbaričen (3 bari) učinek kisika na apoptozo astrocitov. Primarne kulture podganjih

astrocitov smo pripravili po nekoliko spremenjenem protokolu Čarman-Kržan s sod. Celice smo posadili v 75 cm² steklenice za gojenje celičnih kultur in jih gojili pri 37°C v vlažni atmosferi s 5% CO₂; celični medij, sestavljen iz DMEM/F12 (1:1), 10% (vol/vol) fetalnega govejega seruma (FBS), penicilina in streptomicina (Invitrogen) smo zamenjali vsak tretji dan. Po treh ciklih stresa čez noč smo celice presadili in jih gojili nadaljnjih 7-10 dni, nato pa jih z določeno gostoto presadili na petrijevke, mikrotiterske plošče ali na krovnike, prevlečene s poli-L-lizinom. Na dan poskusa smo medij zamenjali z medijem brez seruma. Celične kulture smo nato v inkubatorju (komori), ki smo ga v našem laboratoriju posebej razvili za izpostavljanje celičnih kultur nevarnim plinom (modificiran inkubator New Brunswick Scientific), izpostavili konstantni mešanici 3000 ppm CO in 5% CO₂ v zraku za 24 ur. Pri poskusu smo uporabili tovarniško pripravljeno mešanico CO (0.3%), CO₂ (5%) in O₂ (20%) (Messer). Odstotek CO v atmosferi inkubatorja oz. komore se tekom celotnega poskusa ni spreminjal. Celične kulture smo v različnih časovnih obdobjih po izpostavi CO (0 - 24 ur) prestavili v hiperbarično komoro, kjer jih smo jih izpostavili še 100% kisiku pri tlaku 3 bar za 1 uro. Uporabili smo 30 litrsko hiperbarično komoro, prirejeno za delo s celičnimi kulturami, v kateri smo vzdrževali vlažno atmosfero pri 37°C. V nadaljevanju smo 72 ur po izpostavi CO pri celičnih kulturah astrocitov preverili viabilnost celic in stopnjo citotoksičnosti ter prisotnost in mehanizme apoptoze ter nekatere druge parametre, ki so pomembni za razumevanje odziva celic. Celice smo zbrali s centrifugiranjem in odcepitvijo na podlago pritrjenih celic s pomočjo strganja ali tripsina. Viabilnost celic smo spremljali s kolorimetričnim testom MTT. Metabolno aktivnost celic smo spremljali tudi z redoks barvilom Alamar Blue (Invitrogen). Kot označevalec vpliva opisanih poskusov na sposobnost celične proliferacije in viabilnost smo merili koncentracijo ATP v celici. Uporabili smo test ATPlite (Perking Elmer, USA) in merili luminiscenčni signal, ki bo nastal pri reakciji med ATP in dodanim luciferinom in D-luciferazo. Apoptozo astrocitov po izpostavitvi CO in kisiku smo določevali z barvanjem z aneksinom V, konjugiranim z Alexa Fluor 488 (Invitrogen) (detektira apoptotične celice) in propidijevim jodidom (PI) (detektirata nekrotične celice) skupaj z DAPI (Sigma) po navodilih proizvajalcev ter pri tem uporabili fluorescenčni mikroskop Olympus IX81 (Olympus). Apoptozo astrocitov po izpostavitvi CO in kisiku smo določevali tudi z določitvijo aktivnosti kaspaz 8, 9 in 3/7.

Z opisano *in vitro* raziskavo smo natančneje opisali časovno odvisen učinek kisika pri preprečevanju apoptoze astrocitov, zastrupljenih s CO. Rezultati raziskave so pokazali, da s takojšnjim nizkim odmerkom kisika in nato daljšim visokim odmerkom kisika dosežemo najboljše rezultate pri preprečevanju apoptoze astrocitov po izpostavi CO. *In vitro* raziskavo smo po načrtu projekta končali v drugi polovici leta 2010 in so rezultati raziskave še v procesu objave v reviji.

Namen drugega dela predlaganega projekta je bil raziskati, ali lahko protein S100B uporabimo kot nevrobiokemični označevalec in napovedni kazalec pri zastrupitvi s CO, ki bi nam pomagal pri oceni teže zastrupitve in odločitvi o načinu zdravljenja pri posameznem zastrupljencu.

V raziskavo smo vključili bolnike, zastrupljene s CO, ki so se zdravili na Internistični prvi pomoči (IPP) in Centru za zastrupitve (CZ) v Univerzitetnem kliničnem centru v Ljubljani. Ob sprejemu smo opravili internistični in nevrološki pregled bolnikov. Stanje zavesti smo ocenili s pomočjo Glasgowske lestvice. Bolnike smo zdravili s 100% normobaričnim ali hiperbaričnim kisikom. Indikacije za zdravljenje v hiperbarični komori so bile: prehodna izguba zavesti, nezavest ob sprejemu, nevrološki izpadi po eni uri zdravljenja z normobaričnim kisikom, znaki miokardnega infarkta in nosečnost.

Pri bolnikih, ki smo jih vključili v raziskavo, smo tekom hospitalizacije spremljali preživetje in nevrološke izpade. Vzorce venske krvi smo bolnikom vzeli takoj ob sprejemu na Internistično prvo pomoč hkrati s krvjo za druge rutinske krvne preiskave. Vzorce krvi za določitev proteina S100B smo takoj 15 minut centrifugirali s 4000 obratov/minuto in serum do analize shranili pri temperaturi -20°C. Serumsko koncentracijo proteina S100B smo določili s komercialnim imunoluminometričnim testom (Liaison Sangtec 100). Bolnikom smo določili tudi serumske koncentracije kreatinina, kreatin kinaze, troponina I in nivoja karboksihemoglobina. Načrtovano magnetno resonančnega slikanja možganov smo opravili le pri posameznih bolnikih zaradi prezasedenosti aparata z drugimi bolniki v UKC. Namesto magnetno resonančnega slikanja možganov smo pri huje zastrupljenih bolnikih opravili računalniško tomografijo možganov, ki je zadovoljivo pokazala strukturne spremembe možganov pri zastrupljenih s CO. V raziskavi smo ugotovili, da je protein S100B povišan pri zastrupljenih s CO in da ga lahko uporabimo kot dodatni biokemični označevalec zastrupitve s CO. Napovedne vrednosti za izhod zastrupitve s CO

pa proteinu S100B nismo uspeli potrditi. Rezultati drugega dela projekta o proteinu S100B so v postopku objave v reviji.

4. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev⁴

Zastavljene raziskovalne cilje smo uresničili.

Pri raziskavi učinkovitosti normobaričnega in hiperbaričnega kisika pri preprečevanju apoptoze nevronov glede na različne čase po izpostavi CO smo z *in vivo* poskusom potrdili hipotezo in jo tudi že objavili v SCI reviji. *In vitro* poskus smo prav tako uspešno zaključili in tudi na celičnem nivoju potrdili rezultate dobljene s pomočjo živalskega modela zastupitve s CO: obstoj optimalnega odmerka kisika in časovnega poteka zdravljenja s kisikom glede na čas po zastupitvi s CO.

Pri raziskavi proteina S100B kot nevrobiokemičnega označevalca in napovednega kazalca pri zastupitvi s CO, ki bi nam pomagal pri oceni teže zastupitve in odločitvi o načinu zdravljenja pri posameznem zastrupljenju, smo tudi delno potrdili delovno hipotezo. Pri bolnikih zastrupljenih s CO se je protein S100B pokazal, da je obetaven biokemični označevalec, ne pa tudi kot napovedni kazalec zastupitve s CO. Glavni vzrok neuspešnega vrednotenja napovedne vrednosti S100B pri zastrupljenih s CO je bilo nepraktično nevropsihološko testiranje za oceno izida, saj so bili zastrupljeni s CO pogosto nezainteresirani in niso sodelovali dovolj pri izvedbi testiranja. Rezultati drugega dela raziskave so bili predstavljeni na predavanjih in se redno uporabljajo pri vsakdanjem delu z zastrupljeni v Univerzitetnem kliničnem centru v Ljubljani. Raziskovalni članek je v fazi objave v raziskovalni reviji.

5. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega projekta oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine⁵

Ni bilo sprememb.

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁶

		Znanstveni rezultat
1.	Naslov	<p><i>SLO</i> Časovno odvisen protektiven učinek hiperbaričnega kisika na apoptozo nevronov pri zastupitvi z ogljikovim monoksidom.</p> <p><i>ANG</i> The time-dependent protective effect of hyperbaric oxygen on neuronal cell apoptosis in carbon monoxide poisoning</p>
	Opis	<p><i>SLO</i> Namen je bil raziskati učinkovitost hiperbaričnega kisika pri preprečevanju apoptoze nevronov v različnih časovnih obdobjih po izpostavi CO. V raziskavi smo podgane najprej izpostavili CO in nato še 100% kisiku pri tlaku 3 bari v različnih obdobjih od 0 do 12 ur po izpostavi CO. Apoptozo nevronov smo določili z imunohistokemično analizo s protitelesi proti aktivirani kaspazi 3. Odkrili smo, da ima hiperbarični kisik časovno odvisen zaščitni učinek za apoptozo nevronov povzročeno s CO. Zastrupljence s CO bi bilo najbolj smiselno zdraviti v hiperbarični komori 3 do 5 ur po zastupitvi s CO.</p> <p><i>ANG</i> The aim was to evaluate HBO efficacy in reducing neuronal apoptosis in different time periods after CO exposure. In this study rats were exposed to CO and 100% oxygen at a pressure of three bar for 30 min 0-12 h after CO exposure. The apoptosis was evaluated by immunohistochemical analysis with antibodies against activated caspase-3. We found out that CO poisoning results in ganglionic cell apoptosis and that HBO has a time-dependent protective effect on CO-induced neuron apoptosis with the highest efficiency at 3 and 5 h after CO poisoning.</p>
	Objavljeno v	BRVAR, Miran, LUZAR, Boštjan, FINDERLE, Žarko, ŠUPUT, Dušan, BUNC, Matjaž. The time-dependent protective effect of hyperbaric oxygen on neuronal cell apoptosis in carbon monoxide poisoning. <i>Inhal. toxicol.</i> , 2010, 12, 1026-1031, JCR IF (2009): 3.202
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
		27454169

	COBISS.SI-ID		
2.	Naslov	SLO	Noradrenergična spodbuda sinteze BDNF v astrocitih: uravnavanje preko $[\alpha]^{sup}1-$ and $\beta^{sup}1/\beta^{sup}2$ -adrenergičnih receptorjev
		ANG	Noradrenergic stimulation of BDNF synthesis in astrocytes: mediation via $[\alpha]^{sup}1-$ and $\beta^{sup}1/\beta^{sup}2$ -adrenergic receptors
	Opis	SLO	V tem delu smo potrdili, da je noradrenergični sistem učinkovit spodbujevalec nivojev nevrotrofičnega dejavnika možganskega izvora (BDNF) v astrocitih. Ugotovili smo tudi, da sinteza poteka preko natančno uravnavane hkratne modulacije adrenergičnih alfa1 in beta1/beta2 signalnih poti, ki se združijo na nivoju aktivacije transkripcije. Interferenca med receptorji predstavlja primer adaptacijo na vplive iz okolja, ko noradrenergični signali postanejo šibkejši in je za spodbujanje sinteze BDNF potrebna konvergenca med signalnimi potmi.
		ANG	In this study we showed that the noradrenergic system plays an important role in controlling brain-derived neurotrophic factor (BDNF) production in these cells. We confirmed also that the synthesis is regulated by a dynamic interplay between alpha1- and beta1/beta2- adrenergic receptor mechanisms that converge at the level of transcriptional activation. The observed receptor crosstalk represents an adaptation to environmental insults in cases where NA signals become weak and a convergence between signals becomes necessary for BDNF synthesis stimulation.
	Objavljeno v	JURIČ, Damijana Mojca, LONČAR, Darja, ČARMAN-KRŽAN, Marija. Noradrenergic stimulation of BDNF synthesis in astrocytes : mediation via $[\alpha]^{sup}1-$ and $\beta^{sup}1/\beta^{sup}2$ -adrenergic receptors. Neurochem. int., 2008, 52, 297-306. JCR IF (2008): 3.228	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
COBISS.SI-ID	23055577		
3.	Naslov	SLO	Regulatorna vloga monoaminergični nevrotransmiterji pri sintezi NT-3 v astrocitih.
		ANG	Regulatory role of monoamine neurotransmitters in astrocytic NT-3 synthesis.
	Opis	SLO	Astrociti aktivno nadzirajo aktivnost nevronov in sinaptično transmisijo in s produkcijo različnih nevrotrofičnih faktorjev predstavljajo pomemben lokalni celični izvor trofične podpore v zdravih in bolanih možganih. V raziskavi smo prvi pokazali, da monoaminergični nevrotransmiterji igrajo pomembno vlogo pri regulaciji sinteze NT-3 v kulturi podganjih astrocitov
		ANG	Astrocytes actively control neuronal activity and synaptic transmission and by producing various neurotrophic factors represent an important local cellular source of trophic support in the normal and diseased brain. Our results indicate for the first time that monoaminergic neurotransmitters play an important role in the regulation of NT-3 synthesis in cultured rat astrocytes.
	Objavljeno v	MELE, Tina, ČARMAN-KRŽAN, Marija, JURIČ, Damijana Mojca. Regulatory role of monoamine neurotransmitters in astrocytic NT-3 synthesis. Int. j. dev. neurosci., 2010, 1, 13-19, JCR IF (2009): 2.025	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
COBISS.SI-ID	26449369		
4.	Naslov	SLO	S100B protein pri zastrupitvah z benzodiazepini.
		ANG	S100B protein in benzodiazepine overdose
	Opis	SLO	Članek o proteinu S100B kot biokemičnem označevalcu in napovednem dejavniku okvare možganov, ki smo ga porabili pri zastrupljenih s CO
		ANG	The article about S100B protein as a biochemical marker and prognostic parameter of brain damage that we used in CO-poisoned patients.
	Objavljeno v	AMBROŽIČ Jana, BUNC Matjaž, OSREDKAR Joško, BRVAR Miran. S100B protein in benzodiazepine overdose. Emergency medicine journal. 2008, 2, 90-92. JCR IF (2008):1.347	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
COBISS.SI-ID	2245745		
5.	Naslov	SLO	Izločanje baklofena med hemodializo
		ANG	Haemodialysis clearance of baclofen.

Opis	SLO	V članku smo pokazali, da se pri bolnikih, ki redno jemljejo baklofen, lahko razvije toksičnost baklofena zaradi autne ledvične odpovedi. Ugotovili smo, da hemodializa odstrani baklofen tako učinkovito kot ledvica, zato pri bolnikih z nehotemnim predoziranje baklofena ob ledvični odpovedi priporočamo zdravljenje s hemodializo.
	ANG	In this article we presented that patients on a stable baclofen regime can develop baclofen toxicity due to acute renal failure. Haemodialysis removes baclofen as effectively as normal kidneys and it seems reasonable to use haemodialysis as a treatment modality in patients with accidental baclofen overdose due to acute renal failure.
Objavljeno v	BRVAR, Miran, VRTOVEC, Matjaž, KOVAČ, Damjan, KOŽELJ, Gordana, PEZDIR, Tomaž, BUNC, Matjaž. Haemodialysis clearance of baclofen. Eur J Clin Pharmacol, 2007, 12, 1143-1146. JRC IF (2007): 2.177	
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
COBISS.SI-ID	23459801	

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati projektne skupine⁶

Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat		
1.	Naslov	SLO Uvedba nove diagnostične metode: protein S100B pri zastrupitvah z ogljikovim monoksidom (2007).
		ANG Introduction of a new diagnostic method: S100B protein in carbon monoxide poisoning (2007).
Opis	SLO	Odkrili smo, da serumski nivo protein S100B odraža stopnjo poškodbe možganov ob zastrupitvi s CO in nam koristi pri oceni teže zastrupitve s CO. Protein S100B uporabljamo kot objektivni označevalec zastrupitve s CO, katerega rezultati so dostopni pri delu v urgentnih ambulantah v Ljubljani, kar nam zelo koristi pri odločanju o hiperbaričnem zdravljenju, predvsem pri zastrupljenih s prehodno izgubo zavesti.
	ANG	S100B, the structural protein of astroglia, has been introduced as a biochemical marker of brain injury in carbon monoxide poisoning. Serum S100B determination is performed in carbon monoxide poisoned patients admitted at the Emergency Department in Ljubljana. An elevated S100B levels in CO-poisoned patients is used as additional criteria for hyperbaric-oxygen therapy, particularly in CO poisoned patients with transitory loss of consciousness.
Šifra		F.21 Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov
Objavljeno v		BRVAR, Miran, MOŽINA, Hugon, OSREDKAR, Joško, MOŽINA, Martin, NOČ, Marko, BRUČAN, Andrej, BUNC, Matjaž. S100B protein in carbon monoxide poisoning : a pilot study. Resuscitation, 2004, 61, 357-360. JRC IF (2004) 1.376
Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
COBISS.SI-ID		18194649
2.	Naslov	SLO Register zastrupitev R Slovenije.
		ANG Slovenian register of poisonings
Opis	SLO	Od l. 2007 do l.2011 sem vodil Register zastrupitev in pripravljaj poročila registra za številne uporabnike, kot so Inštitut za varovanje zdravja, Ministrstvo za zdravje, bolnišnice, zdravniki, novinarji itd. Namen zbiranja podatkov o zastrupitvah je spremljanje in proučevanje pojavnosti in okoliščine nastanka zastrupitev s ciljem njihovega preprečevanja in najustrežnejšega zdravljenja, kakor tudi izobraževanja strokovnih delavcev in obveščanja javnosti. S pomočjo registra zastrupitev smo dobili tudi vpogled v pogostnost zastrupitev z ogljikovim monoksidom.
	ANG	Between 2007 and 2011 I managed The Slovenian Register of Intoxications and prepared numerous reports for various users, such as Ministry of Health, Health Insurance Institute, hospitals, physicians, journalists etc. Slovenian register of poisonings offers a continuous review of poisoning in Slovenia and helps us to improve and rationalize antidote supply and therapy of poisonings, including in carbon monoxide poisoning. The Slovenian register of poisoning revealed us that we should consider carbon monoxide poisoning

		more often				
Šifra		D.01 Vodenje/koordiniranje (mednarodnih in domačih) projektov				
Objavljeno v		Letna poročila Registra zastupitev RS ter članki in predavanja o rezultatih registra, npr: BRVAR, Miran, MOŽINA, Martin. Zastupitve z zdravili v Sloveniji = Drug poisoning in Slovenia. Zdrav Vestn, 2008, 1, 39-45.				
Tipologija		1.04 Strokovni članek				
COBISS.SI-ID		23807193				
3.	Naslov	<table border="1"> <tr> <td>SLO</td> <td>Uvedba nove metode zdravljenja: eritropetin pri preprečevanju ishemične okvare možganov med operacijo</td> </tr> <tr> <td>ANG</td> <td>Introduction of a new therapy: erythropoietin in perioperative ischemic brain protection</td> </tr> </table>	SLO	Uvedba nove metode zdravljenja: eritropetin pri preprečevanju ishemične okvare možganov med operacijo	ANG	Introduction of a new therapy: erythropoietin in perioperative ischemic brain protection
SLO	Uvedba nove metode zdravljenja: eritropetin pri preprečevanju ishemične okvare možganov med operacijo					
ANG	Introduction of a new therapy: erythropoietin in perioperative ischemic brain protection					
	Opis	<table border="1"> <tr> <td>SLO</td> <td>Nevrološki zapleti zvečajo smrtnost in podaljšajo bolnišnično bivanje bolnikov, ki so sicer prestali uspešno operacijo. Ugotovili smo, da je rekombinantni humani eritropetin obetajoče nevroprotektivno zdravilo pri operacijah srca, saj v raziskavi noben bolnik zdravljen z eritropetinom ni doživel sveže ishemične možganske lezije glede na nevrološki pregled in magnetno resonančno slikanje. Menimo, da je rekombinantni humani eritropetin obetajoče nevroprotektivno zdravilo in priporočamo njegovo uporabo pri operacijah.</td> </tr> <tr> <td>ANG</td> <td>Neurologic complications increase the morbidity and hospital stays of patients who have otherwise undergone successful operations. We have shown that recombinant human erythropoietin is a promising neuroprotective agent in cardiac operations, since none of the patients in the erythropoietin-treated group had fresh ischemic brain lesions detected by neurological and magnetic resonance imaging examinations. It was confirmed that recombinant human erythropoietin is a promising neuroprotective agent and we recommend its use during operations.</td> </tr> </table>	SLO	Nevrološki zapleti zvečajo smrtnost in podaljšajo bolnišnično bivanje bolnikov, ki so sicer prestali uspešno operacijo. Ugotovili smo, da je rekombinantni humani eritropetin obetajoče nevroprotektivno zdravilo pri operacijah srca, saj v raziskavi noben bolnik zdravljen z eritropetinom ni doživel sveže ishemične možganske lezije glede na nevrološki pregled in magnetno resonančno slikanje. Menimo, da je rekombinantni humani eritropetin obetajoče nevroprotektivno zdravilo in priporočamo njegovo uporabo pri operacijah.	ANG	Neurologic complications increase the morbidity and hospital stays of patients who have otherwise undergone successful operations. We have shown that recombinant human erythropoietin is a promising neuroprotective agent in cardiac operations, since none of the patients in the erythropoietin-treated group had fresh ischemic brain lesions detected by neurological and magnetic resonance imaging examinations. It was confirmed that recombinant human erythropoietin is a promising neuroprotective agent and we recommend its use during operations.
SLO	Nevrološki zapleti zvečajo smrtnost in podaljšajo bolnišnično bivanje bolnikov, ki so sicer prestali uspešno operacijo. Ugotovili smo, da je rekombinantni humani eritropetin obetajoče nevroprotektivno zdravilo pri operacijah srca, saj v raziskavi noben bolnik zdravljen z eritropetinom ni doživel sveže ishemične možganske lezije glede na nevrološki pregled in magnetno resonančno slikanje. Menimo, da je rekombinantni humani eritropetin obetajoče nevroprotektivno zdravilo in priporočamo njegovo uporabo pri operacijah.					
ANG	Neurologic complications increase the morbidity and hospital stays of patients who have otherwise undergone successful operations. We have shown that recombinant human erythropoietin is a promising neuroprotective agent in cardiac operations, since none of the patients in the erythropoietin-treated group had fresh ischemic brain lesions detected by neurological and magnetic resonance imaging examinations. It was confirmed that recombinant human erythropoietin is a promising neuroprotective agent and we recommend its use during operations.					
	Šifra	F.21 Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov				
	Objavljeno v	LAKIČ, Nikola, ŠURLAN POPOVIČ, Katarina, JERIN, Aleš, MEGLIČ, Bernard, CURK, Nina, BUNC, Matjaž. Importance of erythropoietin in brain protection after cardiac surgery : a pilot study. The heart surgery forum, 2010, 3, E185-E189, JRC IF (2010): 0.634				
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek				
	COBISS.SI-ID	27885529				
4.	Naslov	<table border="1"> <tr> <td>SLO</td> <td>Časovno odvisen protektiven učinek hiperbaričnega kisika na apoptozo nevronov pri zastrupitvi z ogljikovim monoksidom.</td> </tr> <tr> <td>ANG</td> <td>The time dependant protective effect of hyperbaric oxygen on neuronal cell apoptosis in carbon monoxide poisoning.</td> </tr> </table>	SLO	Časovno odvisen protektiven učinek hiperbaričnega kisika na apoptozo nevronov pri zastrupitvi z ogljikovim monoksidom.	ANG	The time dependant protective effect of hyperbaric oxygen on neuronal cell apoptosis in carbon monoxide poisoning.
SLO	Časovno odvisen protektiven učinek hiperbaričnega kisika na apoptozo nevronov pri zastrupitvi z ogljikovim monoksidom.					
ANG	The time dependant protective effect of hyperbaric oxygen on neuronal cell apoptosis in carbon monoxide poisoning.					
	Opis	<table border="1"> <tr> <td>SLO</td> <td>Predavanje na evropskem kongresu: XXVIII international congress of the European Association of Poison Centres and Clinical Toxicologists (Sevilla)</td> </tr> <tr> <td>ANG</td> <td>Oral presentation at the XXVIII international congress of the European Association of Poison Centres and Clinical Toxicologists (Sevilla)</td> </tr> </table>	SLO	Predavanje na evropskem kongresu: XXVIII international congress of the European Association of Poison Centres and Clinical Toxicologists (Sevilla)	ANG	Oral presentation at the XXVIII international congress of the European Association of Poison Centres and Clinical Toxicologists (Sevilla)
SLO	Predavanje na evropskem kongresu: XXVIII international congress of the European Association of Poison Centres and Clinical Toxicologists (Sevilla)					
ANG	Oral presentation at the XXVIII international congress of the European Association of Poison Centres and Clinical Toxicologists (Sevilla)					
	Šifra	B.03 Referat na mednarodni znanstveni konferenci				
	Objavljeno v	BRVAR, Miran, LUZAR, Boštjan, CÖR, Andrej, FINDERLE, Žarko, ŠUPUT, Dušan, BUNC, Matjaž. The time dependant protective effect of hyperbaric oxygen on neuronal cell apoptosis in carbon monoxide poisoning. Clin. toxicol, 2008, št. 5, 406. JCR IF (2007): 1.706				
	Tipologija	1.08 Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci				
	COBISS.SI-ID	24858841				
5.	Naslov	<table border="1"> <tr> <td>SLO</td> <td>Perkutana zamenjava aortne zaklopke : nov način zdravljenja aortne stenoze</td> </tr> <tr> <td>ANG</td> <td>Percutaneous aortic valve replacement : new way of treating aortic stenosis</td> </tr> </table>	SLO	Perkutana zamenjava aortne zaklopke : nov način zdravljenja aortne stenoze	ANG	Percutaneous aortic valve replacement : new way of treating aortic stenosis
SLO	Perkutana zamenjava aortne zaklopke : nov način zdravljenja aortne stenoze					
ANG	Percutaneous aortic valve replacement : new way of treating aortic stenosis					
	Opis	<table border="1"> <tr> <td>SLO</td> <td>Balonsko raztegljive in samoraztegljive aortne zaklopke lahko s posebnimi aplikatorji preko perifernega žilja namestimo na mesto native aortne zaklopke. Poseg ima v primerjavi s standardno kirurško operacijo svoje prednosti in slabosti, trenutni rezultati raziskav pri določenih visoko rizičnih bolnikih pa kažejo, da so izidi obeh pristopov primerljivi. Z novimi spoznanji, izpopolnjeno tehniko in instrumenti lahko pričakujemo, da bodo rezultati v prihodnosti še boljši.</td> </tr> <tr> <td></td> <td>The balloon-expandable and self-expandable aortic valve prostheses that are</td> </tr> </table>	SLO	Balonsko raztegljive in samoraztegljive aortne zaklopke lahko s posebnimi aplikatorji preko perifernega žilja namestimo na mesto native aortne zaklopke. Poseg ima v primerjavi s standardno kirurško operacijo svoje prednosti in slabosti, trenutni rezultati raziskav pri določenih visoko rizičnih bolnikih pa kažejo, da so izidi obeh pristopov primerljivi. Z novimi spoznanji, izpopolnjeno tehniko in instrumenti lahko pričakujemo, da bodo rezultati v prihodnosti še boljši.		The balloon-expandable and self-expandable aortic valve prostheses that are
SLO	Balonsko raztegljive in samoraztegljive aortne zaklopke lahko s posebnimi aplikatorji preko perifernega žilja namestimo na mesto native aortne zaklopke. Poseg ima v primerjavi s standardno kirurško operacijo svoje prednosti in slabosti, trenutni rezultati raziskav pri določenih visoko rizičnih bolnikih pa kažejo, da so izidi obeh pristopov primerljivi. Z novimi spoznanji, izpopolnjeno tehniko in instrumenti lahko pričakujemo, da bodo rezultati v prihodnosti še boljši.					
	The balloon-expandable and self-expandable aortic valve prostheses that are					

	ANG	deployed at the site of the native aortic valve using special applicators through the peripheral vessels has its advantages and disadvantages compared to the conventional surgical procedure, but current results in selected high risk patients are comparable. With new knowledge, and improved technique and instruments, outcomes can be expected to improve in the future.
Šifra	F.21	Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov
Objavljeno v	BUNC, Matjaž, AŽMAN-JUVAN, Katja, AMBROŽIČ, Jana, MUŠIČ, Špela, KONTESTABILE, Bojan, CERAR, Andraž, LOPATIČ, Irena, LAKIČ, Nikola, ZORMAN, Darko. Prva vstavitev biološke aortne zaklopke preko femoralne arterije v Sloveniji = First transfemoral biologic aortic valve implantation in Slovenia. Zdrav Vestn., 2010, 10, 735-741	
Tipologija	2.14	Projektna dokumentacija (idejni projekt, izvedbeni projekt)
COBISS.SI-ID	27498713	

8. Drugi pomembni rezultati projektne skupine⁸

<p>Zaključeni projekti: J3-9574 - Pomen novih metod zdravljenja napredovalega srčnega popuščanja, Bunc Matjaž, J3-6151 - Nastanek, razvoj in posledice prirojenih in pridobljenih boleznih kardiovaskularnega sistema, Bunc Matjaž J3-4519 - Nevroendokrino uravnavanje srčne funkcije, Bunc Matjaž</p> <p>Mentorstvo mladim raziskovalcem: Čerček Miha, doktorsko delo: Vpliv interleukina 15 na debelitev intime po poškodbi karotidne arterije (Bunc Matjaž)</p> <p>Prešernova nagrada za študente MF (Brvar Miran)</p> <p>Možina Martin je bil v letih 2007-2011 predstavnik Slovenije v Evropski komisiji za zdravila (COMP) in maja 2008 je na Bledu vodil sestanek COMP v sklopu slovenskega predsedovanja EU.</p> <p>Miran Brvar je bil vodja terciarnih projektov Centra za zastupitve v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (vodja) - 2007- 2009: Vpliv zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta/alfa na telesno temperaturo, motnje srčnega ritma in prekrvavitev kože pri bolnikih s srčnim popuščanjem ob toplotni obremenitvi. - 2010: Analiza medsebojnega delovanja zdravil pri bolnikih v Univerzitetnem kliničnem centru in razvoj računalniške zbirke medsebojnega delovanja zdravil.</p> <p>Miran Brvar je od leta 2007 član medresorske delovne skupine Sistema za zgodnje opozarjanje na pojav novih drog pri Ministrstvu za zdravje RS.</p>
--

9. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁹

9.1. Pomen za razvoj znanosti¹⁰

SLO

<p>Odkritje časovnega poteka zdravljenja s kisikom glede na čas po zastupitvi s CO pri preprečevanju apoptoze nevronov in astrocitov predstavlja prelomni dogodek v raziskovanju učinkovitosti hiperbaričnega zdravljenja zastupitev s CO. To odkritje bo vodilo v spremembo trenutnih indikacij za hiperbarično zdravljenje glede na čas, ki je minil od izpostave CO. Odkritje optimalnega odmerka kisika za zdravljenje oziroma preprečevanje apoptoze nevronov in astrocitov pa bo verjetno postopno vodilo tudi v spremembo trenutnega protokola normobaričnega in hiperbaričnega zdravljenja zastupljenih s CO. Glede na naše raziskave lahko predvidevamo, da zdravljenje z nizkimi odmerki kisika takoj po zastupitvi s CO in nato nadaljevanje zdravljenja z visokimi odmerki kisika skozi daljši čas učinkoviteje zmanjša oziroma prepreči okvaro možganov po zastupitvi s CO.</p> <p>V projektu smo odkrili, da je protein S100B biokemični označevalec zastupitve s CO in uporaben objektivni kriterij za hiperbarično zdravljenje, zato ga že uporabljamo pri zdravljenju bolnikov zastupljenih s CO. Serumski nivo proteina S100B je v UKC Ljubljana že dostopen zdravnikom, ki zdravijo zastupljence s CO in jim koristi pri hitrem in objektivnem</p>

odločanju o načinu zdravljenja zastrupljenec s CO (normo/hiperbarično zdravljenje).

ANG

The finding of the optimum timing of oxygen therapy in CO-induced neuronal and astrocytic cell apoptosis is a breakthrough in the research of oxygen therapy in CO poisoning. These could lead to the modification of currently used indications for hyperbaric oxygen in CO-poisoned patients according to the time elapsed after CO exposure.

Additional findings about the optimum percentage of oxygen therapy on neuronal and astrocytic cell apoptosis would lead to the modification of currently used normobaric and hyperbaric oxygen protocols in CO-poisoned patients. According to our studies we expect therapy with a low oxygen dose immediately after CO exposure followed by a prolonged high oxygen dose to give superior results in the prevention of CO-induced brain injury.

In CO poisoning S100B protein is useful as biochemical marker and objective criteria for hyperbaric oxygen therapy. S100B protein is already used in treatment of CO poisoned patients in UMC Ljubljana. The decision concerning hyperbaric oxygen therapy in the Emergency Department is much easier and more objective by measuring serum S100B levels.

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹¹

SLO

Indikacije za hiperbarično zdravljenje zastrupljenec s CO prilagojene času, poteklemu od zastrupitve s CO, in objektivne meritve serumskih nivojev proteinov S100B bodo prispevale k racionalnejši uporabi hiperbaričnega zdravljenja in s tem tudi k zmanjšanju stroškov zdravljenja zastrupitev s CO. Odločitev zdravnikov v urgentnih ambulantah glede hiperbaričnega zdravljenja je postala enostavnejša in objektivnejša.

Dodatno izboljšanje normobaričnega in hiperbaričnega protokola zdravljenja s kisikom pri zastrupitvah s CO glede na odkritje optimalnega časa zdravljenja bo zmanjšalo pogostnost kasnih nevropsiholoških posledic zastrupitev s CO in znižalo stroške kasnejšega zdravljenja in rehabilitacije zastrupljenec s CO v Sloveniji in Evropski uniji, kjer so zastrupitve s CO še vedno najpogostejši vzrok smrti zaradi zastrupitev.

Opisani raziskovalni projekt je promoviral slovensko eksperimentalno in klinično toksikologijo v mednarodni znanstveni in strokovni zdravstveni javnosti.

Boljše poznavanje nevarnosti CO, kot so kognitivne posledice zastrupitve, bo vodilo v izboljšanje preventivnih programov in dejavnosti, kot so vzgoja in izobraževanje, uvajanje detektorjev in alarmnih naprav za CO itn. Takšne izobraževalne in preventivne programe bomo lahko razširili na celo Evropsko unijo.

ANG

The indications for hyperbaric oxygen therapy of CO-poisoned patients adjusted according to the time elapsed after CO exposure and objective measurements of serum S100B protein will reduce the frequency of hyperbaric oxygen therapy and, consequently, reduce its cost. The decisions concerning hyperbaric oxygen therapy have become much easier and more objective. Additional improvement of normobaric and hyperbaric oxygen protocols in CO poisoning regarding the finding of the optimum timing will further reduce the frequency of late neuropsychological sequelae after CO poisoning and reduce the cost of subsequent treatment and rehabilitation of CO-poisoned patients in Slovenia and the European Union where CO poisoning is still the leading cause of death due to poisoning.

The research project has promoted Slovenian basic and clinical toxicology in the scientific and health care communities.

Better knowledge regarding the danger of CO, such as cognitive sequelae, will lead to the introduction of CO detectors and alarms and spread of improved educational and preventive programs and campaigns throughout Europe.

10. Samo za aplikativne projekte!

Označite, katerega od navedenih ciljev ste si zastavili pri aplikativnem projektu, katere konkretne rezultate ste dosegli in v kakšni meri so doseženi rezultati uporabljeni

Cilj	
F.01	Pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin
	Zastavljen cilj <input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat <input type="text"/>
	Uporaba rezultatov <input type="text"/>

F.02	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.03	Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.04	Dvig tehnološke ravni	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.05	Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.06	Razvoj novega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.07	Izboljšanje obstoječega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.08	Razvoj in izdelava prototipa	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.09	Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.10	Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.11	Razvoj nove storitve	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE

	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.12	Izboljšanje obstoječe storitve	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.13	Razvoj novih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.14	Izboljšanje obstoječih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.15	Razvoj novega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.16	Izboljšanje obstoječega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.17	Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.18	Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.19	Znanje, ki vodi k ustanovitvi novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.20	Ustanovitev novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>

	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.21	Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.22	Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.23	Razvoj novih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.24	Izboljšanje obstoječih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.25	Razvoj novih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.26	Izboljšanje obstoječih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.27	Prispevek k ohranjanju/varovanje naravne in kulturne dediščine	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.28	Priprava/organizacija razstave	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.29	Prispevek k razvoju nacionalne kulturne identitete	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.30	Strokovna ocena stanja	

	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.31	Razvoj standardov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.32	Mednarodni patent	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.33	Patent v Sloveniji	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.34	Svetovalna dejavnost	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.35	Drugo	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>

Komentar

--

11. Samo za aplikativne projekte!

Označite potencialne vplive oziroma učinke vaših rezultatov na navedena področja

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visoko-šolskega izobraževanja					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.03.	Drugo: <input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02	Gospodarski razvoj					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.07.	Večji delež izvoza	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.08.	Povečanje dobička	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.09.	Nova delovna mesta	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.12.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03	Tehnološki razvoj					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.04.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04	Družbeni razvoj					
G.04.01	Dvig kvalitete življenja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.06.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.05.	Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in identitete					
G.06.	Varovanje okolja in trajnostni razvoj					
G.07	Razvoj družbene infrastrukture					
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.02.	Prometna infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.03.	Energetska infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.04.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.08.	Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva					
G.09.	Drugo:					

Komentar

--

12. Pomen raziskovanja za sofinancerje, navedene v 2. točki [12](#)

1.	Sofinancer		
	Vrednost sofinanciranja za celotno obdobje trajanja projekta je znašala:		EUR
	Odstotek od utemeljenih stroškov projekta:		%
	Najpomembnejši rezultati raziskovanja za sofinancerja		Šifra
	1.		
	2.		
	3.		
	4.		
	5.		
	Komentar		
Ocena			
2.	Sofinancer		
	Vrednost sofinanciranja za celotno obdobje trajanja projekta je znašala:		EUR
	Odstotek od utemeljenih stroškov projekta:		%
	Najpomembnejši rezultati raziskovanja za sofinancerja		Šifra
	1.		
	2.		
	3.		
	4.		
	5.		
	Komentar		
Ocena			
3.	Sofinancer		
	Vrednost sofinanciranja za celotno obdobje trajanja projekta je znašala:		EUR
	Odstotek od utemeljenih stroškov projekta:		%
	Najpomembnejši rezultati raziskovanja za sofinancerja		Šifra
	1.		
	2.		
	3.		
	4.		

		5.	
	Komentar		
	Ocena		

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, za objavo 6., 7. in 8. točke na spletni strani <http://sicris.izum.si/> ter obdelavo teh podatkov za evidence ARRS
- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v pisni obliki
- so z vsebino zaključnega poročila seznanjeni in se strinjajo vsi soizvajalci projekta

Podpisi:

Miran Brvar	in	
podpis vodje raziskovalnega projekta		zastopnik oz. pooblaščen oseba RO

Kraj in datum:

Ljubljana

14.4.2011

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2011-1/148

¹ Zaradi spremembe klasifikacije družbeno ekonomskih ciljev je potrebno v poročilu opredeliti družbeno ekonomski cilj po novi klasifikaciji. [Nazaj](#)

² Samo za aplikativne projekte. [Nazaj](#)

³ Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja ter rezultate in učinke raziskovalnega projekta. Največ 18.000 znakov vključno s presledki (približno tri strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

⁴ Realizacija raziskovalne hipoteze. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

⁵ V primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa raziskovalnega projekta, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega projekta oziroma v primeru sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine v zadnjem letu izvajanja projekta (obrazložitev). V primeru, da sprememb ni bilo, to navedite. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

⁶ Navedite največ pet najpomembnejših znanstvenih rezultatov projektne skupine, ki so nastali v času trajanja projekta v okviru raziskovalnega projekta, ki je predmet poročanja. Za vsak rezultat navedite naslov v slovenskem in angleškem jeziku (največ 150 znakov vključno s presledki), rezultat opišite (največ 600 znakov vključno s presledki) v slovenskem in angleškem jeziku, navedite, kje je objavljen (največ 500 znakov vključno s presledki), izberite ustrezno šifro tipa objave po Tipologiji dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote. Navedeni rezultati bodo objavljeni na spletni strani <http://sicris.izum.si/>.

PRIMER (v slovenskem jeziku):

Naslov: Regulacija delovanja beta-2 integrinskih receptorjev s katepsinom X;

Opis: Cisteinske proteaze imajo pomembno vlogo pri nastanku in napredovanju raka. Zadnje študije kažejo njihovo povezanost s procesi celičnega signaliziranja in imunskega odziva. V tem znanstvenem članku smo prvi dokazali... (največ 600 znakov vključno s presledki)

Objavljeno v: OBERMAJER, N., PREMZL, A., ZAVAŠNIK-BERGANT, T., TURK, B., KOS, J.. Carboxypeptidase cathepsin X mediates $\beta 2$ - integrin dependent adhesion of differentiated U-937 cells. Exp. Cell Res., 2006, 312, 2515-2527, JCR IF (2005): 4.148

Tipologija: 1.01 - Izvirni znanstveni članek

COBISS.SI-ID: 1920113 [Nazaj](#)

⁷ Navedite največ pet najpomembnejših družbeno-ekonomsko relevantnih rezultatov projektne skupine, ki so nastali v času trajanja projekta v okviru raziskovalnega projekta, ki je predmet poročanja. Za vsak rezultat navedite naslov (največ 150 znakov vključno s presledki), rezultat opišite (največ 600 znakov vključno s presledki), izberite ustrezen rezultat, ki je v Šifrantu raziskovalnih rezultatov in učinkov (Glej: <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/sifranti/sif-razisk-rezult.asp>), navedite, kje je rezultat objavljen (največ 500 znakov vključno s presledki), izberite ustrezno šifro tipa objave po Tipologiji dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote.

Navedeni rezultati bodo objavljeni na spletni strani <http://sicris.izum.si/>. [Nazaj](#)

⁸ Navedite rezultate raziskovalnega projekta 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. [Nazaj](#)

⁹ Pomen raziskovalnih rezultatov za razvoj znanosti in za razvoj Slovenije bo objavljen na spletni strani: <http://sicris.izum.si/> za posamezen projekt, ki je predmet poročanja. [Nazaj](#)

¹⁰ Največ 4.000 znakov vključno s presledki [Nazaj](#)

¹¹ Največ 4.000 znakov vključno s presledki [Nazaj](#)

¹² Rubrike izpolnite/prepišite skladno z obrazcem "Izjava sofinancerja" (<http://www.arrs.gov.si/sl/progproj/rproj/gradivo/>), ki ga mora izpolniti sofinancer. Podpisan obrazec "Izjava sofinancerja" pridobi in hrani nosilna raziskovalna organizacija – izvajalka projekta. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-RPROJ-ZP/2011-1 v1.01

D6-1B-26-76-85-50-60-14-87-9E-DB-78-CA-05-33-82-68-7E-83-59