

# **NAPOVEDNI DEJAVNIKI UČINKA MATIČNIH CELIC PRI SRČNEM POPUŠČANJU**

Raziskovalna naloga na področju biologije

2019/2020, Ljubljana

Avtorica: Larisa Žerovnik, 4. letnik

Zavod sv. Stanislava – Škofijska klasična gimnazija

Mentor: prof. dr. Bojan Vrtovec, dr. med – Univerzitetni klinični  
center Ljubljana

Somentorica: Ana Bavec, prof. biol. – Zavod Sv. Stanislava, Škofijska  
klasična gimnazija

## Kazalo

Povzetek .....	4
Uvod .....	6
1. Dosedanje raziskave .....	6
2. Cilj raziskovalne naloge .....	6
3. Pomembnejše reference.....	7
Teoretični del.....	8
1. Srčno popuščanje.....	8
1.1 Epidemiologija srčnega popuščanja .....	9
1.2 Vzroki za srčno popuščanje .....	9
1.3 Korekcijski mehanizmi.....	10
1.4 Simptomi in znaki.....	11
1.5 Diagnoza .....	11
1.6 Zdravljenje srčnega popuščanja .....	12
1.6.1 Zdravljenje osnovnega vzroka .....	12
1.6.2 Odpravljanje dodatnih dejavnikov .....	12
1.6.3 Zdravljenje srčnega popuščanja .....	13
1.6.4 Nove oblike zdravljenja .....	13
2. Matične celice .....	14
2.1 Presaditev matičnih celic .....	15
2.2 Ugodni učinki presaditve matičnih celic .....	16
2.3 Možni stranski učinki presaditve matičnih celic .....	16
2.4 Univerzitetni klinični center Ljubljana in presaditev matičnih celic.....	16
Empirični del.....	17
1. Metode dela .....	17
1.1 Bolniki.....	18

1.1	Zbiranje matičnih celic.....	18
1.2	Injiciranje matičnih celic s pomočjo kartografije (mappinga).....	18
2.	Rezultati .....	20
2.1	Osnovne karakteristike bolnikov – tabela:.....	20
2.2	Glavni rezultati.....	21
	Razprava.....	25
	Zaključek.....	27
	Literatura .....	28

## **Povzetek**

V okviru raziskovalne naloge sem najprej raziskala, kaj sploh je srčno popuščanje, kakšni so vzroki zanj in kakšne posledice za bolnike. Na ljubljanskem Kliničnem centru sem pod mentorstvom prof. dr. Bojana Vrtovca in dr. Gregorja Poglajena nato ugotavljala, če so lastnosti srčne mišice na mestu injekcije matičnih celic pomembne za napoved uspeha zdravljenja, ali ne. Zanimalo nas je, če bolnik dejansko pridobi od načrtnega injiciranja celic, izračunanega na podlagi map srca, ki so narejene s pomočjo računalniškega programa NOGA.

Podatke posameznih bolnikov sem najprej prepisala iz programa NOGA v drug računalnik, kjer se je nahajal Stem Cell Base, kamor sem jih potem vnesla. S pomočjo teh podatkov in prej vpisanih informacij o zdravljenju smo nato naredili tabelo z vsemi vrednostmi različnih lastnosti srca (voltaža, krčljivost). Na podlagi tabel sem kasneje tudi ugotavljala in raziskovala, če in kako točno je od posameznih vrednosti odvisno, kako dobro bo zdravljenje pri bolniku potekalo.

Ugotovila sem, da so pri zdravljenju zelo pomembne elektromehanski parametri srca na točkah vnosa matičnih celic. Ugotovila sem, da vrednost LLS pri zdravljenju nima bistvene vloge, nasprotno pa na odziv na zdravljenje zelo pomembno vpliva vrednost unipolarnega potenciala – višja kot je (več kot 11mV), boljši bo odgovor.

Ključne besede: srčno popuščanje, matične celice, presaditev matičnih celic, program NOGA, zdravljenje

As the first part of my scientific research, I researched heart failure, its causes and consequences for patients. Under the supervision of prof. dr. Bojan Vrtovec and dr. Gregor Poglajen from University Medical Centre Ljubljana, I tried to find out, whether the local characteristics of cardiac muscle at the site of stem cell injections are important for predicting the success of treating heart failure, or not. I was interested to know if patients actually profit from controlled injection of stem cells, calculated and based on the heart maps, made with computer programme NOGA.

Firstly, I copied patients' data from the NOGA programme into another computer, with Stem Cell Base on it, where I entered it later. With this data help and information on beforehand treatment, we've made a table, consisted of all values of different heart characteristics (voltage, shortening). Using this table I investigated if and how successful the treatment in each patient will be, based on each value/measurement.

I discovered the importance of electromechanic parameters of heart at the site of stem cells injections when treating heart failure. LLS values do not affect the results of treatment, on the contrary, unipolar values are quite important for predicting patients' response to treatment. The higher the unipolar voltage is ( $>11\text{mV}$ ), the better the response is.

Key words: heart failure, stem cells, stem cell transplantation, the NOGA programme, treatment

## Uvod

### 1. Dosedanje raziskave

Matične celice se na področju kardiologije uporabljajo zgolj slabih 20 let, zaradi česar je to področje slabše raziskano. Pri presaditvi se lahko uporabi več tipov matičnih celic, zaradi česar je rezultate kliničnih raziskav težko primerjati. Na podlagi dosedanjih predkliničnih in kliničnih raziskav se je kljub temu pokazalo, da so najboljši rezultati doseženi s presaditvijo posebnega tipa matičnih celic, imenovanega CD34<sup>+</sup>. Te celice se večinoma nahajajo v krvi, popkovini in kostnem mozgu, iz slednjega jih pridobivajo za presaditev. Ugotovili so tudi, da je boljši klinični odziv tesno povezan z večjo količino presajenih CD34<sup>+</sup> celic, prav tako tudi s posebnim načinom vnosa celic. Te morajo biti v srčno mišico presajene transendokardialno, torej preko notranjosti srca. Takšen način presaditve celic se je izkazal za najbolj varnega in uspešnega, vendar pa ga kljub temu ne uporabljajo povsod po svetu. Številni zdravniki namreč zagovarjajo intrakoronarno metodo presaditve celic, spet drugi celice presajajo direktno v srčno mišico. Nekateri to počnejo naključno, drugi pa pred tem s pomočjo kartografije izdelajo mape srca. Z njihovo pomočjo lažje določijo, kateri deli srca bi matičnih celic največ pridobili, kar pomaga pri zdravljenju napredovale okvare.<sup>2,7</sup>

### 2. Cilj raziskovalne naloge

Cilj raziskovalne naloge je bil ugotoviti, ali so elektromehanski parametri lastnosti srčne mišice (voltaža, krčljivost) na mestu injekcije matičnih celic pomembni za napoved uspeha in rezultatov zdravljenja.

### **3. Pomembnejše reference**

Pri pisanju raziskovalne naloge sem se v veliki meri navezovala na Veliki zdravstveni priročnik za domačo uporabo (Berkow, Beers, Fletcher, Chir. Mladinska knjiga, Ljubljana, 2000), na spletne vire (najpogosteje na članke s strani [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/...](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/...)) ter na raziskave iz revije Circulation (Journal of American Heart Association). Vse ostale reference in viri slik so navedeni v poglavju Literatura.

## Teoretični del

### 1. Srčno popuščanje

Srčno popuščanje je bolezensko stanje, nastalo zaradi zmanjšane minutnega srčnega iztisa, s simptomi in znaki nezadostne prekrvitve tkiv in organov. Gre za zmanjšano zmožnost srca za opravljanje potrebnega dela, torej oskrbovanja vseh celic našega telesa s kisikom. <sup>1</sup>

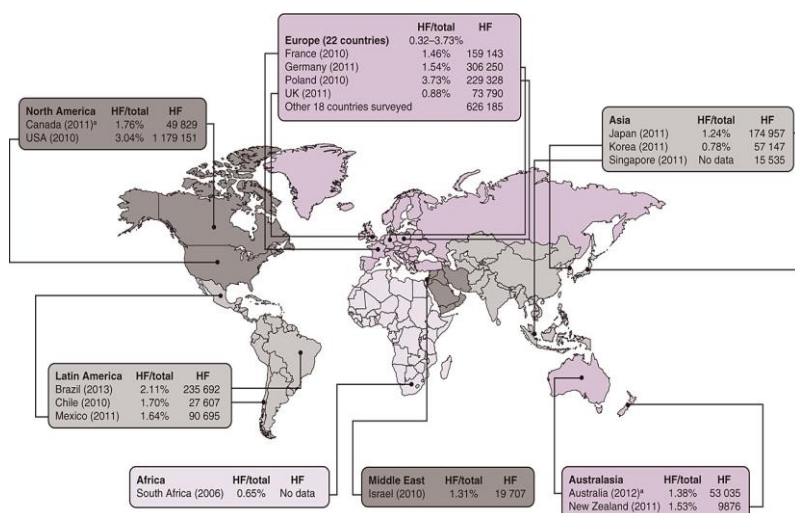
Aktualne evropske smernice ESC o srčnem popuščanju opredeljujejo kategorijo srčnega popuščanja glede na iztisni delež. Tako poznamo več tipov srčnega popuščanja, in sicer: srčno popuščanje z zmanjšanim iztisnim deležem (HFrEF, angleško: heart failure with reduced ejection fraction) in srčno popuščanje z ohranjenim iztisnim deležem (HFpE, angleško: heart failure with preserved ejection fraction). Stopnja popuščanja je odvisna od iztisnjene deleža levega prekata (LVEF), ki se meri v %: raziskave so pokazale, da imajo bolniki z LVEF < 40 % srčno popuščanje z zmanjšanim iztisnim deležem levega prekata - HFrEF, bolniki z LVEF  $\geq 50\%$  pa imajo srčno popuščanje z ohranjenim iztisnim deležem. Pri slednjih raziskave niso pokazale prepričljive učinkovitosti specifičnega zdravljenja. <sup>2</sup>



## 1.1 Epidemiologija srčnega popuščanja

Na globalni ravni letno zaradi srčnega popuščanja umre več kot 17,3 milijona bolnikov. Srčno popuščanje je zato bolj smrtna bolezen od nekaterih vrst raka, hkrati tudi bolj obremenjuje zdravstvene blagajne – za zdravljenje bolnika je povprečno potrebno 126 819 \$.<sup>3,4</sup>

Po zadnjih podatkih je na svetovni ravni obolelih s srčnim popuščanjem več kot 37,7 milijonov. Od tega jih 5,7 milijonov živi v ZDA, kjer vsako leto odkrijejo več kot 870 000 novih primerov. Znanstveniki ocenjujejo, da se bo pri vsakem petem Američanu tekom njegovega življenja razvilo srčno popuščanje. Razlog za tako visok odstotek obolelih je zagotovo nezdrav način življenja in povišan krvni tlak Američanov – tega ima vsak tretji prebivalec ZDA.<sup>4</sup>



Slika 2: Število in odstotek obolelih s srčnim popuščanjem po svetu in posameznih državah<sup>6</sup>

V Sloveniji je bilo v obdobju 2004 – 2012 zaradi srčnega popuščanja hospitaliziranih 158.303 ljudi, kar pomeni 6% vseh hospitalizacij. Vsako leto odkrijejo več kot 6000 novih primerov srčnega popuščanja. Na 8000 bolnikov je letno izvedenih več kot 16000 preiskav, srčno popuščanje je namreč najpogostejša diagnoza na oddelku interne medicine pri ljudeh, starejših od 65 let.<sup>5</sup>

## 1.2 Vzroki za srčno popuščanje

Vzrokov za popuščanje je več, najpogostejše so koronarna bolezen (zožitev koronarnih - venčnih arterij), arterioskleroza, okvare srčnih zaklopk, miokarditis (vnetje srčne mišice),

Tudi v Evropi so številke zaskrbljujoče: vsaj 10% Evropejcev trpi za eno izmed oblik popuščanja srca. Večina obolelih je starejših od 65 let in ima poleg srčnega popuščanja z ohranjenim iztisnim deležem tudi druge bolezni, kar dodatno otežuje zdravljenje.

V Sloveniji je bilo v obdobju 2004 – 2012 zaradi srčnega

neishemične bolezni, motnje srčnega ritma, sladkorna bolezen, povečan tlak, tudi prirojene srčne bolezni.

Te bolezni selektivno prizadanejo srčno mišico in okvarijo zmožnost krčenja in črpanja krvi. Pomemben dejavnik pri srčnem popuščanju sta tudi debelost in starost. Posledica debelosti je namreč povišan krvni tlak in aterosklerozo, kar negativno vpliva na strukturo levega prekata, kot tudi na sistolično in diastolično črpalno funkcijo. Tudi s starostjo se večja tveganje za nastanek srčno-žilnih zapletov in posledično zmanjšane črpalne funkcije srca. <sup>1, 23</sup>

### **1.3 Korekcijski mehanizmi**

Naš organizem ima številne mehanizme, s katerimi se odzove na posledice srčnega popuščanja. Imenujemo jih kompenzacijski mehanizmi. Uvodni kratkoročni nujni odziv omogočata adrenalin in noradrenalin, hormona nadledvične žleze, ki služita kot prva obramba telesa pred nenadnim stresom. Povzročita hitrejšo delovanje srca in tako povečata volumen prečrpane krvi v minuti, s čimer organizmu omogočita, da do neke mere kompenzira črpalno motnjo in tako vsem tkivom v telesu omogočita zadostno preskrbo s kisikom. Pri ljudeh z zdravim srcem je kratkoročni odziv takšne vrste koristen, nasprotno pa pri bolniku z oslabeлим srcem dodatno obremeni krvožilje.

Prvi korekcijski mehanizem poskrbi za zadrževanje natrija (soli) v ledvicah, kar povzroči zadrževanje vode v telesu. To organizmu omogoči povečanje volumna krvi v obtoku in raztegne srčno mišico, kar omogoči boljše krčenje. Za bolnika je sprva to zelo ugodno, vendar pa z napredovanjem srčnega popuščanja napredujejo tudi težave. Odvečna tekočina namreč začne uhajati iz obtoka in se nakopiči v drugih tkivih, kjer povzroča otekline (edeme). Kopičenje tekočine je odvisno od težnosti (položaja, v katerem se bolnik nahaja) in je razvidno predvsem iz nihanja in nenadnega povečanja telesne teže.

Drugi korekcijski mehanizem je zadebelitev srca, kar z drugim imenom imenujemo hipertrofija srčne mišice. Zaradi zadebelitve se srce lahko močneje krči, poveča se volumen krvnega obtoka. Taka izboljšava preskrbe telesa s kisikom kljub vsemu ne traja dolgo. Srce se namreč hitro upeha, njegovo stanje se poslabša, posledica pa je napredovanje srčnega popuščanja. <sup>1</sup>

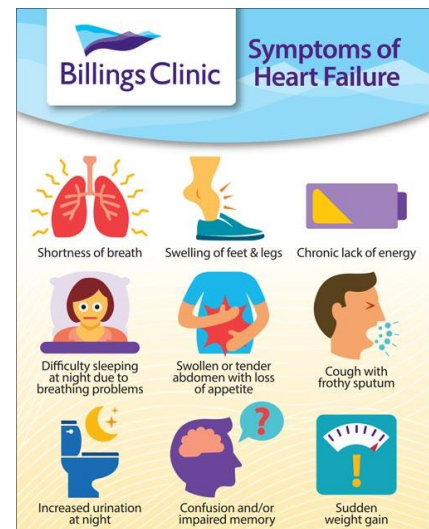
## 1.4 Simptomi in znaki

Simptomi srčnega popuščanja se kažejo večinoma kot utrujenost in šibkost, zlasti pri športnih aktivnostih. Pojavi se tudi nabiranje tekočine, ki vodi v otekanje različnih delov telesa. Bolezen na desni strani srca povzroči otekanje stopal in gležnjev, nog in trebuha, levostranska bolezen srca nasprotno povzroči pljučni edem in otežuje dihanje.

V zgodnji fazi popuščanja se omenjene težave dogajajo le med fizično aktivnostjo, vendar z napredovanjem srčnega popuščanja ostanejo tudi, ko človek z oslabeлим srcem miruje.

Bolniki se srečujejo tudi z oteženim in piskajočim dihanjem,

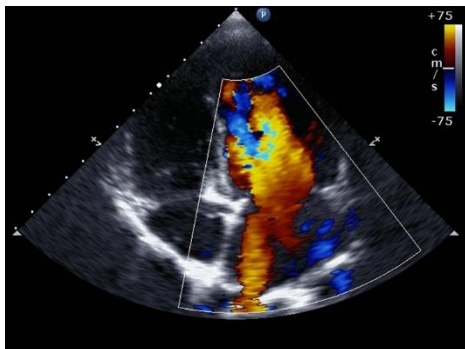
kašljanjem ter pomanjkanjem apetita in slabostjo. Pogoste je tudi bolečina v prsih in težave s koncentracijo. Njihov pulz je pogost, a šibek, imajo nizek krvni tlak. Njihovo srce in jetra so povečana, vene v vratu prenapolnjene. Pogosto se srečujejo s tekočino v pljučih. <sup>1, 23</sup>



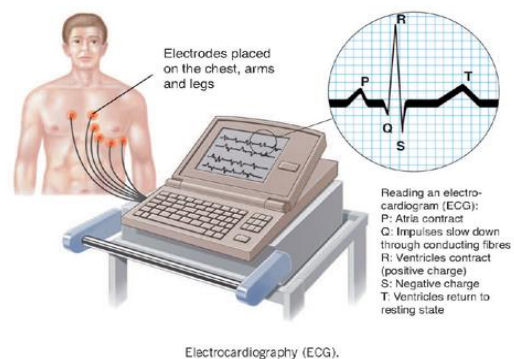
Slika 3: Značilni simptomi srčnega popuščanja <sup>16</sup>

## 1.5 Diagnoza

Kardiolog na bolniku, ki ima simptome srčnega popuščanja, izvede različne raziskave. Najpogosteje zmogljivost srca merijo s pomočjo ehokardiografije (ta pokaže sliko srca) in elektrokardiografije, ki pokaže električno dejavnost v srcu. Zdravnik lahko opravi tudi preiskave v laboratoriju ali rentgen, ključen za postavitev diagnoze pa je ultrazvok srca, s pomočjo katerega lahko kardiolog določi tudi, kako napredovale so okvare srca. <sup>1, 7</sup>



Slika 4: Slika srca, narejena s pomočjo ehokardiografije <sup>8</sup>



Slika 5: Elektrokardiografija in elektrokardiogram (EKG)

## **1.6 Zdravljenje srčnega popuščanja**

Telo samo ni zmožno ustaviti napredovanja srčnega popuščanja, zato je v vseh primerih potrebno zdravljenje, ki poteka na več načinov.

Čeprav srčnega popuščanja ni mogoče povsem ozdraviti, obstaja veliko načinov zdravljenja. Ti bolniku omogočajo podaljšanje in izboljšanje kakovosti življenja. Oblike zdravljenja lahko razdelimo na tri načine: zdravljenje osnovnega vzroka, odpravljanje dodatnih dejavnikov in zdravljenje srčnega popuščanja. Pri zdravljenju srčnega popuščanja sta najpomembnejša čim hitrejša postavitev diagnoze in zgoden začetek zdravljenja, saj le tako lahko preprečimo najhujše zaplete in posledično presaditev srca.<sup>10</sup>

### **1.6.1 Zdravljenje osnovnega vzroka**

Pri zdravljenju osnovnega vzroka gre za odstranitev vseh dejavnikov na srcu, ki bi lahko privedli do popuščanja srca. Zdravniki se najpogosteje poslužujejo različnih operacij, s katerimi popravljajo zaklopke, zožitve koronarnih arterij, nenormalne povezave med srčnimi votlinami, ipd. Pogosta je tudi uporaba različnih zdravil: z antibiotiki zdravijo infekcije miokarda, z zdravili zdravijo arterijsko hipertenzijo, z antitireoidnimi zdravili zavirajo prekomerno delovanje ščitnice.<sup>1</sup>

### **1.6.2 Odpravljanje dodatnih dejavnikov**

Obstaja veliko dejavnikov, ki pospešujejo napredovanje okvare srca. Pomembno je, da so bolniki na te dejavnike čimbolj pozorni, saj pomembno vplivajo na rezultat njihovega zdravljenja. Gre za kajenje in pitje alkohola, prekomerno telesno težo, uživanje soli, celo za previsoke ali prenizke temperature okolja. Pacientu je tako odsvetovana kakršnakoli oblika kajenja in alkoholne pijače. Poskrbeti mora tudi za ustrezno prehrano in spremembe življenjskega sloga, predvsem na področju telesne dejavnosti in izboljšanja splošne kondicije. Predpisana so jim natančna navodila, kako omejiti uživanje soli v hrani, prav tako se morajo vsak dan čim natančneje tehtati. Tako lahko hitreje opazijo trajno in hitro povečevanje telesne teže, ki je znak, da se stanje njihove srčne mišice slabša.<sup>1</sup>

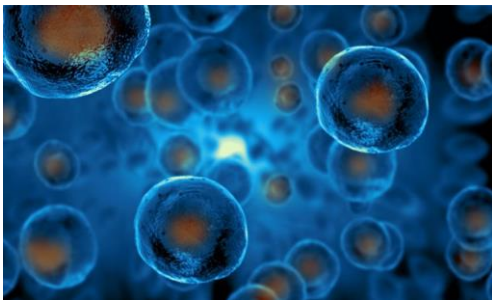
### 1.6.3 Zdravljenje srčnega popuščanja

Srčno popuščanje zdravimo, ko preprečevanje ali zgodnja odprava nista več mogoča. Obstaja več načinov zdravljenja, ti pa se razlikujejo glede na stopnjo oslabelosti srca.

Pri kroničnem srčnem popuščanju zdravniki pogosto predpisujejo zdravila, ki izboljšujejo kvaliteto življenja. Primer tega so diuretiki, ki zmanjšajo količino tekočine in posledično tudi količino krvi, ki priteka v srce, obremenjenost srca se tako zmanjša. Omenjen način zdravljenja je potrebno prakticirati dolgoročno, pri tem pa je potrebno uživati tudi dodatek kalija. Nekatera zdravila te vrste namreč povzročajo neželjeno izločanje kalija, ki je za delovanje organizma nepogrešljiv.<sup>1</sup>

Za zdravljenje samega srčnega popuščanja pa se uporabljajo tudi zdravila, ki podaljšujejo življenje, zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) in antagonisti angiotenzinskih receptorjev (ARB) razširjujejo žile, znižujejo krvni tlak ter zmanjšujejo nastanek brazgotinskega tkiva na srcu. Uporabljajo pa se tudi blokatorji receptorjev beta, ki so pri zdravljenju ključni. Upočasnijo namreč srčni utrip in izboljšajo presnovo v kardialnih celicah.<sup>11</sup>

### 1.6.4 Nove oblike zdravljenja

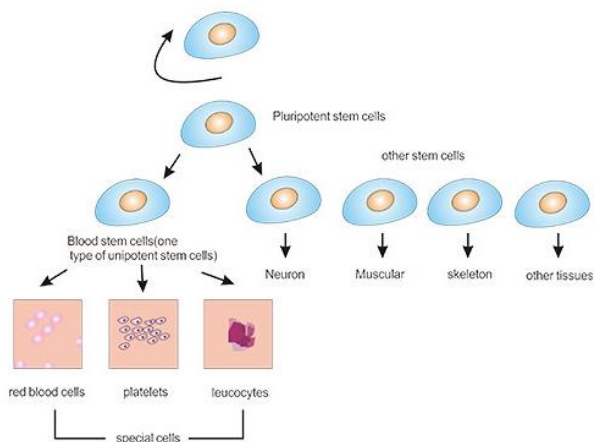


*Slika 6: Matične celice so prihodnost zdravljenja srčnega popuščanja<sup>17</sup>*

Omenjene metode zdravljenja ne pomagajo vsem, 20% bolnikov še vedno potrebuje nove načine zdravljenja. Medicina se v zadnjem desetletju navdušuje nad novo obliko zdravljenja, ki je nadgradnja prejšnjih in za bolnike v večini primerov bolj ugodna. Gre namreč za zdravljenje z matičnimi celicami.<sup>12</sup>

## 2. Matične celice

Matične celice so celice s sposobnostjo plastičnosti, zato se lahko diferencirajo v kar 220 različnih celičnih tipov celic. Pridobimo jih iz kostnega mozga, popkovnične krvi ali pa so v drugih tkivih (mezenhimske matične celice). Sposobne so se samoreplicirati, zmanjšati vnetje, razviti v razna tkiva in preprečiti apoptozo, zaradi česar jih danes vedno bolj uporabljamo v (bio)medicini. Omenjen način zdravljenja je doživel največji razcvet v zadnjih dveh desetletjih.



Slika 7: Diferenciacija matičnih celic <sup>18</sup>

V zadnjem 10 letih je razvoj matičnih celic narasel tudi v kardiologiji. Ugotovili so, da je s pomočjo matičnih celic možno omiliti učinke srčnega popuščanja – in to brez presaditve srca. Pri srčnem popuščanju želijo doseči tvorjenje novih kardiomiocitov in s tem posledično nadomestiti srčne celice, odmrle zaradi akutnega miokardialnega infarkta, ter povečati gostoto kapilar, omiliti vnetje in tako obnoviti prekrvavitev in boljše delovanje srca. Vse to dosežejo z uporabo bolnikovih lastnih matičnih celic po posebnem postopku, opisanem v nadaljevanju.

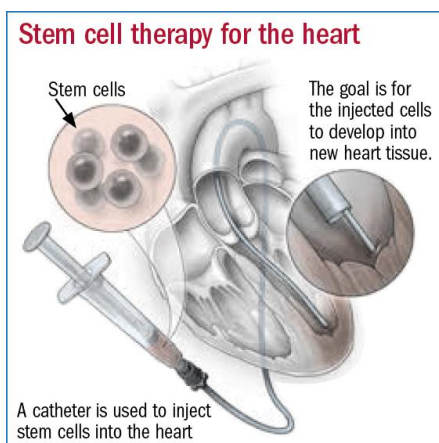
Znanstveniki napovedujejo, da bo s takim načinom zdravljenja kmalu možno zdraviti več avtoimunskih bolezni, kot je npr. Chronova vnetna črevesna bolezen, napredek pa pričakujejo tudi pri zdravljenju raka. Proces razvoja tega načina zdravljenja naj bi bil vedno hitrejši, predvsem, ker na tem področju znanstveniki in zdravniki delajo veliko raziskav. Tako lahko z gotovostjo trdimo, da matične celice so in bodo prihodnost medicine, ki nam bo nedvomno olajšala življenje. <sup>12</sup>

## 2.1 Presaditev matičnih celic

Krvotvorne matične celice na srčnem tkivu tvorijo novo kardiomiocite in tako popravijo srčno mišico. Presaditev le-teh poteka s pomočjo bolnikovih lastnih matičnih celic, pridobljenih iz kostnega mozga. Pomembno je, da bolnik v postopku stimuliranja delovanja kostnega mozga proizvede dovolj matičnih celic, saj pri presaditvi celic drugega darovalca lahko pride do zavrnitvene reakcije in okužb. S presaditvijo lastnih matičnih celic se prav tako izognejo doživljenjski imunosupresivni terapiji.

Periferne celice krvotvornega kostnega mozga mobilizirajo z dnevno injekcijo G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor), kar ponavljajo pet dni. Bolnik si injekcijo vbrizga sam, ali pa mu pri tem pomaga patronažna medicinska sestra. Peti dan preštejejo in izračunajo količino zbranih CD34<sup>+</sup> celic v celotni in periferni krvi. Matične celice nato s transfuzijo zberejo iz periferne krvi, pri tem uporabljajo Amicus ločevalec celic (Amicus cell separator), jih centrifugirajo in ločijo na imunomagnetno pozitivne in negativne. Obdržijo le prve in jih ločijo s pomočjo magnetnega polja od ostalih CD34<sup>+</sup> celic ter jih pripravijo na transplantacijo v bolnikovo srce.

Sledi koronarografija, ko bolniku celice v telo vnesejo skozi žilo (intrakoronarno), ali pa direktno v srce (transendokardno/intramiokardno), za kar je potreben poseben sistem. Preko raziskav so dokazali, da je transendokardialni način vnosa boljši, saj prinaša učinkovitejše rezultate.



Slika 8: Injiciranje matičnih celic v srce <sup>19</sup>

Celice na tarčno mesto vnesejo tako, da bolnika v predelu dimelj zbodejo v žilo in gredo do srca s posebnim katetrom. Na njem je nastavljen senzor, s katerim naredijo mapo srca, kjer so označeni najbolj prizadeti deli. Senzor nato zamenjajo z iglo, s katero kasneje na želeno mesto vnesejo solno raztopino, pomešano z matičnimi celicami (v povprečju okoli 20).

18 ur po presaditvi kardiologi naredijo ponovno slikovno obdelavo, saj le tako lahko zaznajo morebitno migracijo celic, bolnik mora v bolnišnici ostati en dan, da se rana, narejena zaradi vboda katetra, zagotovo zaceli. Kasneje njegove rezultate in odziv na poseg spremljajo tudi do 5 let po presaditvi. <sup>22, 24</sup>

## **2.2 Ugodni učinki presaditve matičnih celic**

Matične celice obnovijo živo, a negibljivo srčno tkivo in ga s tvorjenjem novih celic ponovno pripravijo do izboljšane delovanja. Po presaditvi matičnih celic se zato pri večini bolnikov izboljša vrednost LVEF (iztisni delež levega prekata, angl. left ventricular ejection fraction), LVESV (left ventricular end-systolic volume), nekatere raziskave so pokazale celo, naj bi zdravljenje znižalo odstotek smrtnosti med bolniki s srčnim popuščanjem.<sup>13, 25</sup>

## **2.3 Možni stranski učinki presaditve matičnih celic**

Kakor vse terapije in načini zdravljenja, ima tudi presaditev matičnih celic možne stranske učinke. Ti najpogosteje nastanejo, če bolniku presadijo alogene celice, torej celice drugega darovalca. Njihov imunski sistem jih lahko zavrne. Injicirane celice včasih tudi niso zmožne komunicirati z že obstoječimi srčnimi celicami. V takem primeru pride do nepravilnega srčnega ritma (aritmije). Čeprav stranskih učinkov ni veliko in za zdravljenje ne predstavljajo večjega problema, znanstveniki poskušajo najti rešitve. Ugotovili so, da so za presaditev potrebne bolnikove lastne celice, saj le tako ne pride do zavrnitvenih reakcij.<sup>14</sup>

## **2.4 Univerzitetni klinični center Ljubljana in presaditev matičnih celic**

Na Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana se s presaditvijo krvotvornih matičnih celic ukvarjajo že vse od maja 2006. So eden izmed redkih centrov na svetu, kjer izvajajo takšne posege, zato je povpraševanje po zdravljenju veliko. UKC Ljubljana ima v vzhodnoevropski regiji največ izkušenj na področju dela z matičnimi celicami in srčnim popuščanjem, zato tu želijo razviti učni center za preostale države tega dela celine. Mnogi kardiologi po vsem svetu so prevzeli njihovo metodo, številni pa se v UKC o njej pridejo izobraževati. V 13 letih so posege opravili pri več kot 350 pacientih, kar je največje število na svetu. Rezultati so bili v veliki večini uspešni, zato so na področju raziskovanja so prejeli številne nagrade. Drugi večji centri jih vključujejo v pomembne mednarodne raziskave, sodelujejo tudi s Stanford University iz ZDA.<sup>7, 15</sup>



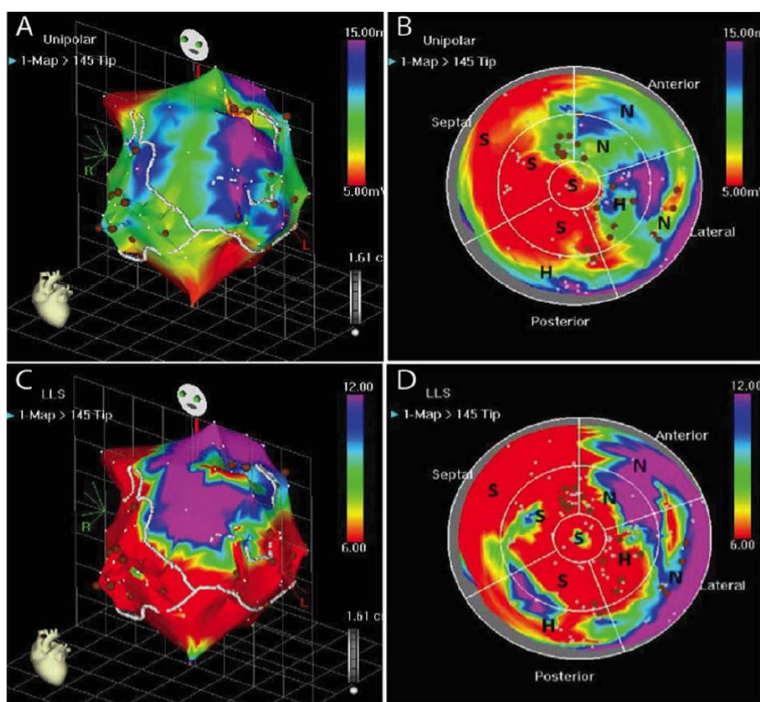
## Empirični del

### 1. Metode dela

Glavna metoda dela je bilo retrospektivno zbiranje podatkov iz preteklih raziskav. Ti so bili shranjeni na posebnem računalniku, na katerem je bil nameščen računalniški program Biosense - NOGA. Podatke sem izpisala iz računalnika, jih najprej ročno prepisala v temu namenjene tabele in jih nato vnesla v mednarodni program Stem Cell Base, s pomočjo katerega smo kasneje izdelali tabele, primerne za preučevanje, odčitavanje rezultatov in raziskovanje.



Slika 9: Računalnik s programom Biosense NOGA<sup>20</sup>



Slika 10: Sliki A in B predstavljata tridimenzionalno in dvodimenzionalno polarno mapo z barvno kodiranim prikazom velikosti unipolarnih potencialov

Sliki C in D prikazujeta tridimenzionalno in dvodimenzionalno polarno mapo z barvno kodiranim prikazom linearne skrajšanja miokarda (LLS)

Pomen različnih barv: vijolična - normalen miokard, modro in zeleno-hibernirana področja, rdeče in rumeno - brazgotina

## 1.1 Bolniki

Bolniki, izbrani za raziskavo, so bili pacienti v ljubljanskem kliničnem centru. Rezultati so bili torej zbrani v namen zdravljenja tekom zadnjih let. Vključitveni kriteriji za raziskavo so bili starost od 18 do 70 let, kronično srčno popuščanje zaradi dilativne kardiomiopatije (glede na kriterije ESC), LVEF vrednosti med 20 in 40%, optimalno zdravljenje z zdravili vsaj 6 mesecev (opredeljeno kot najvišji priporočeni odmerek zdravil) in klinična slika napredovalega srčnega popuščanja vsaj 3 mesece pred vključitvijo. Noben izmed bolnikov ni smel imeti odpovedi več organov, malignih obolenj 5 let pred vključitvijo v raziskavo, zmanjšane telesne zmogljivosti zaradi drugih vzrokov, tudi nosečnost je bila izključitveni dejavnik. Osnovne karakteristike bolnikov so podrobneje popisane v poglavju 2.1 Osnovne karakteristike bolnikov – tabela.

## 1.1 Zbiranje matičnih celic

Ob izhodišču so bolniku vzeli laboratorijske izvide (ledvična in jetrna funkcija, hemogram, elektroliti, NTproBNP), testiranje so kasneje ponovili čez 1, 3 in 6 mesecev. Za zdravljenje so zbirali krvotvorne CD-34<sup>+</sup> matične celice, na zbiranje le-teh so si pomagali z G-CSF, rastnim dejavnikom celic granulocitne vrste, nato so jih peti dan zbrali z aferezo Amicus ob dvožilnem venskem pristopu. Postopek je trajal v povprečju od 3 – 4 ure, odvisno od hitrosti pretoka krvi. Nato so opravili imunomagnetno osamitev matičnih celic in ustreznih protiteles.

## 1.2 Injiciranje matičnih celic s pomočjo kartografije (mappinga)

S pomočjo kartografije levega prekata (NOGA), so zbrali podatke vsaj 150 reprezentativnih elektromehanskih točk. Pri vsakem bolniku so določili voltažni (kartogram unipolarne napetosti) in mehanski kartogram (kartogram linearnega krajšanja-LLS) levega prekata, na podlagi le-teh so kasneje določili območja hiberniranega miokarda – torej območja, ki so živa, a negibljiva, in so definirana kot točke z unipolarnimi potenciali  $\geq 8.3$  mV in linearnim krčenjem  $< 6\%$ . V območja z unipolarno napetostjo  $< 8.3$  mV in linearnim krčenjem  $< 6\%$  celic niso vrbizgavali, saj so to obrazgotinjena območja. Prav tako matičnih celic niso vbrizgavali tudi tam, kjer je vrednost UNI  $\geq 8,27$  mV in LLS  $\geq 6\%$ , saj te deli srca delujejo povsem običajno. Pred transplantacijo celic opravijo tudi ultrazvočno preiskavo srca.<sup>22, 24.</sup>

V območje hiberniranega miokarda so nato z injekcijskim katetrom MyoStar transendokardialno vbrizgali 0,3 ml raztopine matičnih celic in postopek aplikacije 20-krat ponovili. Tarčna mesta so zbrali na podlagi rezultatov vrednosti UNI in LLS: izbirali so mesta z ohranjeno viabilnostjo (UNI) in zmanjšano krčljivostjo (LLS) Tarčni odmerek posamezne aplikacije meri 80 milijonov matičnih celic. Pred in po posegu (vsakih 8 ur) kontrolirajo EKG in troponin I. <sup>21</sup>

### **1.3. Analiza mest injekcije matičnih celic**

Na podlagi elektroanatomskih slik, pridobljenih s kartografijo srca sem analizirala vsa mesta injekcij CD 34 matičnih celic pri ... bolnikih. Za vsako mesto sem zabeležila vrednosti UNI in LLS. Podatke sem nato vnesla v tabelo in primerjala vrednosti UNI in LLS pri bolniki z dobrim in slabšim odzivom na zdravljenje z matičnimi celicami. Dober odziv na zdravljenje je bil opredeljen kot izboljšanje LVEF za vsaj 5 % 6 mesecev po presaditvi matičnih celic.

## 2. Rezultati

### 2.1 Osnovne karakteristike bolnikov

		<b>Slabši odziv (N=62)</b>	<b>Boljši odziv (N=96)</b>	<b>P</b>
<b>Statistika:</b>	Starost, y	55 ± 11	52 ± 12	0.025
	Moški spol, %	84	89	0.45
	Ishemična KMP, %	32	21	0.17
<b>Ehokardiografija:</b>	LVEF, %	31 ± 6	29 ± 5	0.07
	LVEDD, cm	6.6 ± 1.0	6.3 ± 1.1	0.09
	EDV, mL	208 ± 73	204 ± 61	0.74
	LVOT VTI, cm	15 ± 4	16 ± 8	0.52
<b>Laboratorijski izvid:</b>	Glukoza, mmol/L	5.9 ± 1.4	6.4 ± 2.3	0.16
	Natrij, mmol/L	140.8 ± 2.4	140.5 ± 2.2	0.45
	Kalij, mmol/L	4.5 ± 0.4	4.5 ± 0.3	0.70
	Kreatinin, µmol/L	92 ± 23	81 ± 19	0.005
	gGT, µkat/L	1.2 ± 1.9	1.1 ± 1.4	0.77
	Bilirubin, µmol/L	16 ± 8	18 ± 10	0.51
	Hemoglobin, g/L	143 ± 10	145 ± 11	0.24
	WBX, x10 <sup>9</sup> /L	7.2 ± 1.7	6.9 ± 1.7	0.49
	NT-proBNP, pg/mL	2716 ± 3574	931 ± 1078	0.0001
<b>Zdravljenje:</b>	ACEI/ARB/ARNI, %	100	99	0.34
	Beta blockerji, %	100	100	/
	MRA, %	89	98	0.02
	Statini, %	56	58	0.86
	ASA, %	41	34	0.40
	Diuretiki, %	61	44	0.06
	Digoksin, %	16	11	0.45
	Amiodaron, %	6	4	0.59

Tabela 1: Osnovne karakteristike bolnikov

**Kratice:**

CMP – kardiomiopatija	WBX – število levkocitov
LVEF – iztisni delež levega prekata	NT-proBNP – aminoterminalni pro možganski natriuretični peptid
LVEDD – končni diastolični premer levega prekata	ACEI – inhibitorji angiotenzinske konvertaze
EDV – končni diastolični volumen levega prekata	ARB – sartani
LVOT VTI – integral hitrost in časa v iztočnem delu levega prekata	ARNI – nerpilizinski zaviralci
gGT – gama glutamiltransferaza	MRA – mineralokortikoidni antagonisti
	ASA – acetilsalicilna kislina

## 2.2 Rezultati

V tabeli, ki je bila glavni vir podatkov moje raziskovalne naloge, je zbranih 163 bolnikov s srčnim popuščanjem, od tega jih ima 131 dilatativno kardiomiopatijo. Podatki so v grobem razdeljeni v dve skupini: meritve srca pred posegom in meritve v točkah, kamor so kasneje injicirali matične celice.

Meritve vseh 150 točk, pridobljene pred presaditvijo, se zaradi lažje preglednosti in ocenitve prevodnosti in krčljivosti razdeli na 9 skupin. Te skupine so septum 1 in 2, anterior 1 in 2, lateral 1 in 2, posterior 1 in 2 in apex. Za vsak del sta zapisana dva niza podatkov: najprej unipolarne vrednosti, nato vrednosti LLS. Vrednost uni pomeni, kako prevodno (in posledično živo) je srce, vrednost LLS pa, kako krčljivo je. Ker je teh meritev veliko, se za namene boljšega interpretiranja uporabi povprečje, ki sem ga tudi sama kasneje uporabljala kot izhodišče za ocenjevanje rezultatov.

Poleg omenjenih vrednosti so v tabeli zapisani tudi elektromehanski parametri vsake točke, kamor so transplantirali matične celice. Zanimivo je to, da imajo pacienti zelo različno število tarčnih točk, saj so le-te odvisne od uni in LLS vrednosti. Število takšnih točk niha od 11 do 25. Izmerjene so bile tudi elektromehanske vrednosti teh točk (uni, LLS) in tudi tu smo zaradi lažjega obdelovanja podatkov izračunali povprečje.

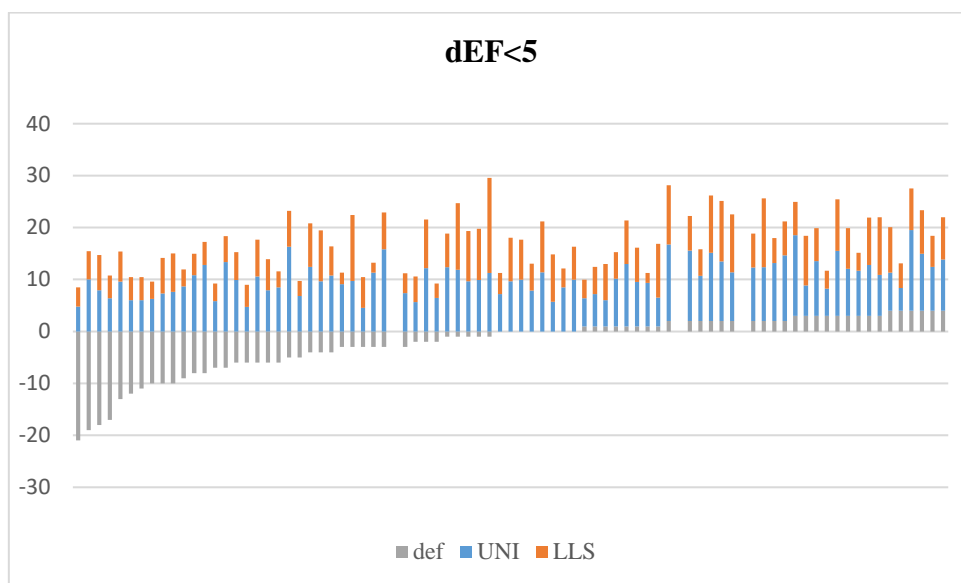
V tabeli so podane tudi vrednosti EF0 – LVEF (delovanje srca) pred aplikacijo celic - ter dEF, ki pomeni LVEF 6 mesecev po aplikaciji. Tretja vrednost, dEF, je razlika vrednosti EF6 in EF0 in pove, kako se je spremenil iztisnjeni delež levega prekata (in posledično z njim tudi delovanje srca).

Na podlagi vrednosti dEF sem določila, ali je imelo zdravljenje ugodne učinke ali ne: če je bila vrednost dEF večja ali enaka 5, je pomenilo, da se je bolnikovo srce od transplantacije matičnih celic izboljšalo, če pa so bile vrednosti manjše, pomembnega izboljšanja ni bilo. Pri 62 bolnikih je bil dEF nižji od 5, pri 96 večji (izboljšanje je bilo torej očitno pri 60,76% bolnikov). Najmanjša vrednost dEF, ki se je pojavila, je bila -21, največja 35.

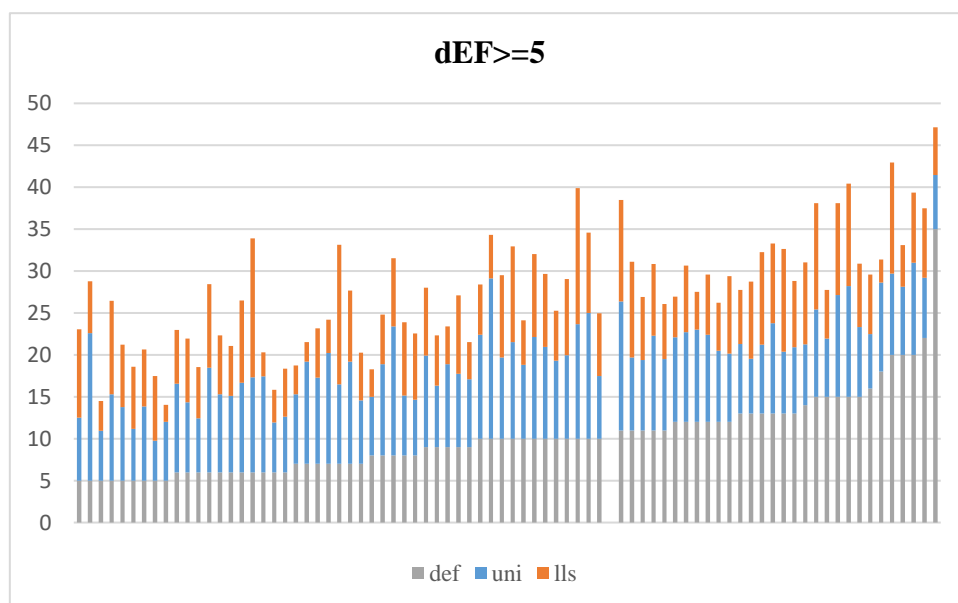
Na podlagi vrednosti dEF, unipolarne napetosti ter LLS sem nato raziskovala, kaj točno sploh vpliva na odziv bolnikovega srca na transplantacijo matičnih celic. Vsem bolnikom so presadili enak tip matičnih celic na enak način, edina spremenljivka so bile elektromehanske vrednosti posameznih točk v njihovem srcu – predvsem unipolarne napetosti.

Posterior 2 (u)	apex (uni)	verage (un)	ptum 1 (LL)	ptum 2 (LL)	terior 1 (L)	terior 2 (L)	lateral 1 (LL)	lateral 2 (LL)	terior1 (L)	terior 2 (L)	apex (LLS)	verage (LL)	točka 1 (un)	točka 2 (un)	točka 3 (un)	točka 4 (un)	točka 5 (un)	
4	2,5	6,03	4,79	9	3,7	0	3,4	6,3	3,6	5,7	-4,2	5,7	3,69	11,36	10,26	12,04	8,63	5,7
,3	5,8	12,8	10,06	12,2	3,8	8,1	12,4	1,7	5,5	1,9	-0,7	3,7	5,40	17,22	2,95	11,98	6,17	10,7
,1	5,4	6,33	7,91	13,1	3,3	17,3	10,5	2,2	-6,5	8,8	7,9	4,88	6,83	6,9	10,5	9,6	8,7	7
,2	5	7,2	6,41	4	11,3	-2,4	7,1	9,4	5,9	2,6	-1,5	3	4,38	9,28	8,34	8,82	6,54	7,5
,5	9,4	5,3	9,57	-3,8	6,1	0,7	6,3	3,1	10,9	9,5	16,9	2,7	5,82	10,55	11,84	11,27	12,27	16,5
7	3,7	5,4	6,04	5,5	5,9	11,7	4,4	3,3	-4,5	3,8	1,2	8,5	4,42					
,9	9,6	1,6	6,04	2	9,3	-3,4	-9,5	2,9	9,1	6,7	21,4	1,4	4,43	5,54	3,75	8,52	7,63	5,7
,5	4,7	6,85	6,27	3,8	2,8	7,2	8,6	3,9	-5,4	2,1	5,2	1,88	3,34	5,3	7,27	3,94	3,32	6
,1	9,4	4	7,31	13,6	4,9	6,5	3,5	6,3	7,3	7,8	5,9	5,8	6,84	5,29	10,66	15,21	7,72	10,5
,1	5	7,4	7,60	3,2	0,4	5,8	11	18,5	16,3	6,8	-10,4	15,4	7,44	11,36	14,27	10,76	10,26	10,5
,1	5,4	9,4	8,67	-7,3	-0,1	9,3	13,4	-4,3	15,7	-4,3	6	1	3,27	13,41	11,91	17,25	11,24	13,5
,5	9,4	10,3	10,81	0,2	3,5	-5,6	9,6	11,5	8,9	3,6	3,4	2,5	4,18	7,87	8,32	7,68	14,22	7,8
,8	12,7	22	12,83	0,7	2,9	-0,9	4,7	11	-0,6	7,3	7,1	7,4	4,40	11,3	22,5	20,2	28,2	1
,7	4,5	5,4	5,82	-0,9	-0,2	10,2	6,6	1,6	5,1	3,4	5	-0,3	3,39	6,93	8,9	7,35	5,57	6,1
,1	10,8	10,43	13,38	1	1,2	2,2	3,6	0,2	10,6	12,6	14,2	-0,75	4,98	10,6	12,3	24,3	11,15	12
,5	7,9	14,1	9,89	2,9	-1,9	9,2	-0,4	2,5	2,2	6,3	17,4	9,95	5,35	18,96	15,98	5,7	5,53	13,6
,9	2,5	2,93	4,73	2,6	1,3	6,6	5,2	8,5	2,4	4,8	6,4	0,73	4,28	7,93	2,64	5,19	5,98	4,5
,3	12,1	11,3	10,61	2,3	8,6	1,2	4	17,6	4	0,9	15,2	9,85	7,07	9,42	10,7	9,17	8,81	11
,1	4,8	8,1	7,92	1,7	1,9	3,1	5,5	5,6	7,4	8,6	16,3	4	6,01	6,8	7	6,9	8,4	6
,7	5,4	9,3	8,47	2,9	-2	1,8	5,6	6	2,9	6,5	-5,7	10,1	3,12	8,65	6,5	8,74	8,83	8,5
,5	8,7	19,6	16,29	20	-3,8	15,7	4,1	14,2	-1,8	13,3	-13,8	14,78	6,96	23,35	22,76	21,66	23,46	11,6
,9	6,8	8	6,82	4,2	1,1	4,9	11,6	-1,3	3	-1	1,1	2,6	2,91	6,7	7,22	5,89	5,84	2,0
,5	9,6	13,8	12,43	2,4	10,8	4,9	21,6	0,5	8	2,8	19,5	4,73	8,36	15,73	9,29	7,03	24,49	14,7
,4	10,2	7	9,63	5,6	2,7	12,6	7,3	10,2	10,7	22,7	6,9	9,68	9,82	17,8	21,4	15,2	13,4	9,6
,8	7,4	14,05	10,76	-1,2	10,2	0,9	-2	5,9	14,3	2,4	10,2	10,1	5,64	11,4	11,6	14,1	9,2	12
,6	7,6	7,9	9,11	-0,5	-1,3	-6,42	-0,4	9,2	-1,4	3	12,8	5,1	2,23	10,22	15,60	12,17	9,84	5,7

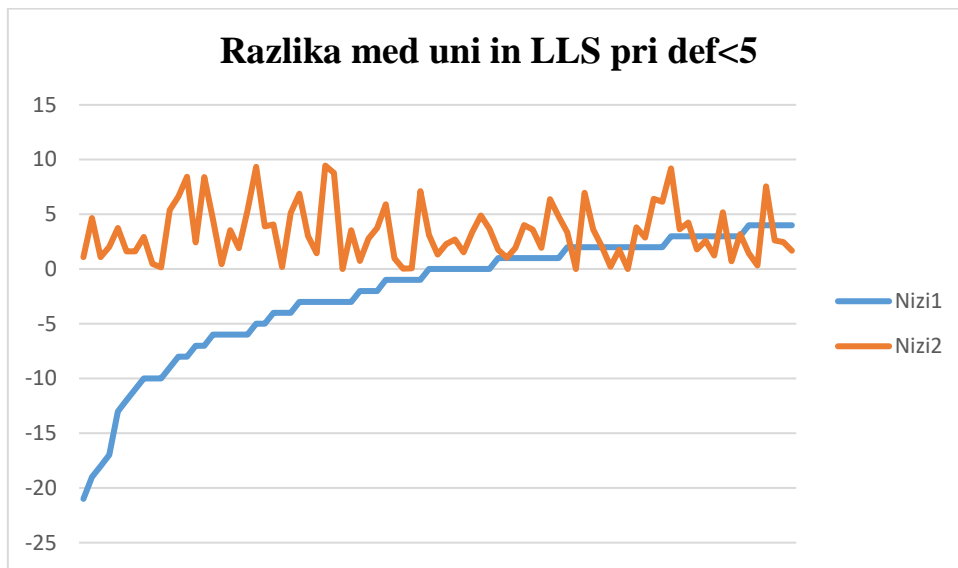
Slika 11: Del tabele z rezultati testiranj bolnikov, ki so se zdravili s pomočjo matičnih celic.



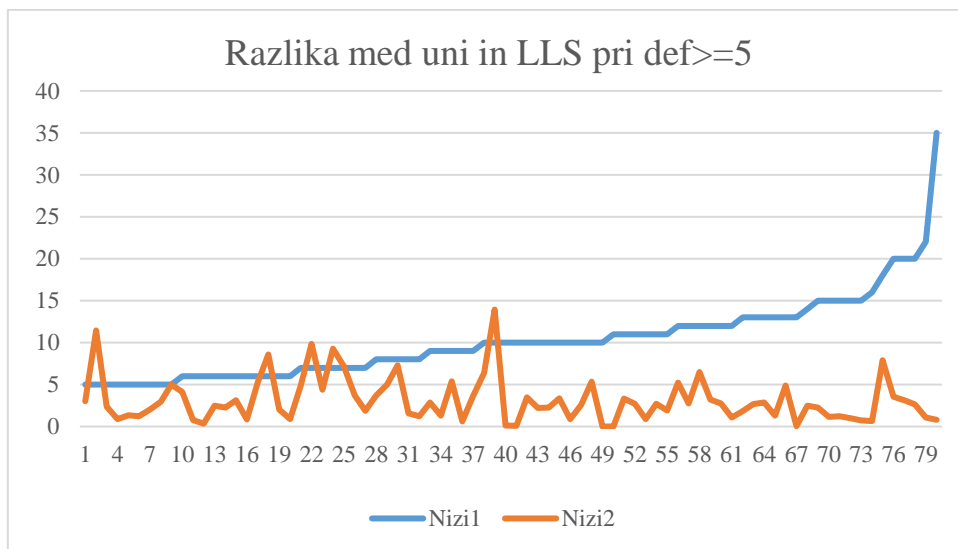
Graf 1: Unipolarna in LLS vrednost pri bolnikih z dEF, manjšim od 5



Graf 2: Unipolarna in LLS vrednost pri bolnikih z dEF, večjim ali enakim 5



Graf 3: Razlika med unipolarno in LLS vrednostjo pri bolnikih z dEF, manjšim od 5



Graf 4: Razlika med unipolarno in LLS vrednostjo pri bolnikih z dEF, večjim ali enakim 5



## Razprava

Različni načini zdravljenja, pa tudi druge raziskave, so pokazale, da zdravljenje z matičnimi celicami močno izboljša in hkrati obnovi funkcijo srca. Pri tem je seveda zelo pomemben način vnosa celic, pa tudi zdravje bolnika. Zaradi tega se pojavi vprašanje v kakšnem stanju mora biti njegovo srce pred transplantacijo in kolikšen je sploh lahko delež brazgotine levega prekata (torej tkiva, ki se ga z matičnimi celicami ne da obnoviti).

Obrazgotinjenega tkiva mora biti malo. Pomembno je namreč, da je srce čimbolj živo, torej da so vrednosti unipolarnega potenciala čim višje, saj se miokardna mišica tako najlažje obnovi. Opazila sem, da se na terapijo najbolje odzovejo ljudje z višjo voltažo, pri njih unipolarna vrednost presega 11 mV. Mnogo slabše se na vnos matičnih celic odzovejo ljudje z UNI vrednostjo <9 mV, pri nekaterih izmed njih odgovora sploh ni in pride celo do poslabšanja vrednosti dEF. Zdi se, da LLS vrednost na odgovor na zdravljenje z matičnimi celicami nima bistvenega vpliva.

Poleg tega pa je pomembna tudi stopnja napredovanja srčnega popuščanja in druge karakteristike bolnikov. Najverjetneje sta to starost in ledvična funkcija. Iz tabele 1 je namreč razvidno, da so bolniki z boljšim izidom bili nekoliko mlajši ( $52 \pm 12$  let) od tistih s slabšim odzivom ( $55 \pm 11$  let). Večje razlike se pojavljajo tudi v količini vrednosti NT-proBNP v obeh skupinah testirancev. V prvi skupini je bila povprečna raven NT-proBNP visoka ( $2716 \pm 3574$  ph/mL) in odgovor na zdravljenje bil slabši, v drugi skupini so bile te vrednosti mnogo nižje ( $931 \pm 1078$  MI) in boljši odgovor. Bolniki s slabšim odzivom na transplantacijo CD34+ matičnih celic so imeli višjo raven kreatinina v krvi ( $92 \pm 23$   $\mu\text{mol/L}$ ) kakor bolniki z boljšim odzivom ( $81 \pm 19$   $\mu\text{mol/L}$ ). 61% prvih se je zdravilo z diuretiki, v drugi skupini z boljšim odzivom je bilo povprečje nižje, in sicer 44%.

Kljub podobnim lokalnim parametrom pa je pri nekaterih bolnikih prihajalo do velikih odstopanj. Razlika med njihovimi vrednostmi UNI in LLS je bila na primer majhna, vendar pa je prišlo do velikega izboljšanja. Pri nekaterih je do velikega izboljšanja tako prišlo tudi, če njihove vrednosti unipolarne napetosti niso bile višje od 11mV, pri drugih pa je nasprotno – kljub visokim unipolarnim vrednostim – bil odziv dokaj slab. Razlog za to se najverjetneje skriva v katerem od dejavnikov, ki so opisani v prejšnjem odstavku (starost, ledvična funkcija, vrednosti kreatinina, raven NT-proBNP).

Vse odstopanja, ki so najverjetneje nastala zaradi teh dejavnikov, so dokaz, da ima raziskovalna naloga kljub vsem ugotovitvam zagotovo tudi nekaj omejitev. Prva je odsotnost kontrolne skupine – torej bolnikov, ki niso bili zdravljeni z matičnimi celicami. Kljub vsemu to za potrebe raziskave ni preveč moteče, saj lahko izboljšanje in pomen elektromehanskih vrednosti ugotavljamo le pri bolnikih, katerim so presadili matične celice, ne pa tudi v kontrolni skupini. Druga (morda pomembnejša) omejitev je relativno majhno število vključenih bolnikov, za potrditev te teze bi namreč potrebovali več meritev in rezultatov, vendar pa je le-te težko dobiti, saj je ljudi, ki se zdravijo s pomočjo matičnih celic zaenkrat malo.

## Zaključek

Preko raziskovanja in preučevanja tabel sem ugotovila, da so pri napovedovanju uspešnosti zdravljenja zelo pomembne elektromehanski parametri srca, vendar le unipolarni potencial (torej vrednost, ki nam pove, kako živo je srce). Druga vrednost (LLS) na zdravljenje in uspešnost matičnih celic nima pomembnega vpliva.

Pomembno je tudi, kako velike so vrednosti unipolarne napetosti. Bolniki z višjo voltažo na mestu injiciranja imajo boljši odgovor na zdravljenje. Njihovo srce je namreč bolj živo, zaradi česar se hitreje obnovi. To je dokaz, da ima pri bolnikih z DKMP pomembno zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja s presaditvijo matičnih celic CD34<sup>+</sup> v področja hibernirajoče srčne mišice, ugodne klinične učinke. Nižji odstotek obrazgotinjenega dela levega prekata je pri večini povezan z boljšim kliničnim odgovorom.

Za prihodnost zdravljenja bolnikov s kroničnim srčnim popuščanjem je zato ta podatek zelo pomemben – glavne tarčne točke namreč predstavlja hibernirajoči del miokarda (visok unipolarni potencial, nizek LLS), pri napovedovanju učinkovitosti zdravljenja pa je zagotovo zelo pomemben tudi podatek, da večji delež brazgotine v levem prekatu zagotavlja slabši odgovor na presaditev matičnih celic.

Te (pa tudi ostale že prej odkrite) ugotovitve nam v prihodnosti zagotovo lahko pomagajo pri izbiri ustreznih kandidatov za presaditev matičnih celic, pa tudi pri izbiri alternativnih načinov zdravljenja za ostale bolnike. Uporaba matičnih celic v kardiologiji je zaenkrat še zelo nova, zato je to področje slabše raziskano, vendar pa je kljub vsemu zdravljenje z matičnimi celicami zagotovo ena izmed najperspektivnejših metod zdravljenja in sodobne medicine.

## Literatura

1. Veliki zdravstveni priročnik za domačo uporabo. Mladinska knjiga, Ljubljana, 2000
2. Več avtorjev: Srčno popuščanje – celovita obravnava (izbrana poglavja) (online). Uporabljeno 27. 2. 2020. Dostopno na URL: [http://www.boleznisrca.com/media/simpozij\\_arhiv/Zbornik\\_2019.pdf](http://www.boleznisrca.com/media/simpozij_arhiv/Zbornik_2019.pdf)
3. Lesyuk, Wladimir; Kriza, Christine; Kolominsky-Rabas, Peter: Cost-of-illness studies in heart failure: a systematic review 2004-2016 (online). Uporabljeno 27. 2. 2020. Dostopno na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5930493/>
4. Ziaieian, Boback; Fonarow, Gregg C.: Epidemiology and aetiology of heart failure (online). Uporabljeno 27. 2. 2020. Dostopno na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4868779/>
5. NIJZ: Epidemiologijasrčnega popuščanja v Sloveniji: prevalenca, hospitalizacije in umrljivost (J3-7405) (online). Uporabljeno 27. 2. 2020. Dostopno na URL: <https://www.nijz.si/sl/epidemiologija-srcnega-popuscanja-v-sloveniji-prevalenca-hospitalizacije-in-umrljivost-j3-7405>
6. Ponikowski, piotr: Heart Failure: preventing disease and death worldwide. (online). Uporabljeno 27. 2. 2020. Dostopno na URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ehf2.12005>
7. Železnik, Neva: Matične celice obnovijo opešano srce (online). Uporabljeno 27. 2. 2020. Dostopno na URL: <https://revijazarja.si/clanek/ljudje/5bb3584789526/maticne-celice-obnovijo-opesano-srce>
8. Neznani avtor: Echocardiography (online). Uporabljeno 27. 2. 2020. Dostopno na URL: [https://www.healthline.com/hlcmsresource/images/imce/echocardiogram\\_thumb.jpg](https://www.healthline.com/hlcmsresource/images/imce/echocardiogram_thumb.jpg)
9. Neznani avtor: Electrocardiography (online). Uporabljeno 27. 2. 2020. Dostopno na URL: <https://vasundharaheartcare.in/image/ecg.jpg>
10. Zajec, Diana: Srčno popuščanje – ko srce ne zmore več in človek to zazna kot izgubo teka, pridobivanje teže v kratkem času, občutek težke sape med ležanjem, razbijanje srca... (online). Uporabljeno 27. 2. 2020. Dostopno na URL: <https://www.zdravstveniportal.si/zdravje/bolezni/163/srčno-popuscanje>
11. Neznani avtor: Srčno popuščanje (online). Uporabljeno 27. 2. 2020. Dostopno na URL: <https://www.ezdravje.com/srce-in-zilje/druge-bolezni-srca-in-zilja/srčno-popuscanje/?s=vse>

12. Bošnjak, Dragica: Po dveh desetletjih uporabe matičnih celic novi obeti. Delo, marec 2017
13. Wang, Yixuan; Xu, Feng: Effect of stem cell transplantation on patients with ischemic heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (online). Uporabljeno 27. 2. 2020. Dostopno na URL: <https://stemcellres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13287-019-1214-0>
14. Neznani avtor: Repairing the heart with stem cells (online). Uporabljeno 27. 2. 2020. Dostopno na URL: <https://www.health.harvard.edu/heart-health/repairing-the-heart-with-stem-cells>
15. Neznani avtor. Srčno popuščanje v UKC Ljubljana uspešno zdravijo tudi s krvotvornimi matičnimi celicami. (online). Uporabljeno 27. 2. 2020. Dostopno na URL: <https://www.dnevnik.si/1042392512>
16. Billingsclinic: Heart Failure Programme (online). Uporabljeno 27. 2. 2020. Dostopno na URL: <https://www.billingsclinic.com/app/files/public/1823/Heart-HeartFailureSymptoms-Magnet-Thumb.jpg>
17. Harper, Rachael: Human stem cell combination could help damaged hearts live longer (online). Uporabljeno 27. 2. 2020. Dostopno na URL: <https://dp9bxf2pat5uz.cloudfront.net/wp-content/uploads/stem-cells-for-heart-failure-750x450.jpg>
18. Neznani avtor: Stem Cell-What a Miraculous Resource in Human Body. (online). Uporabljeno 27. 2. 2020. Dostopno na URL: [cusabio.com/c-20944.html](http://cusabio.com/c-20944.html)
19. Leighton, Scott: Stem cells to repair heart damage? Not so fast (online). Uporabljeno 27. 2. 2020. Dostopno na URL: <https://www.health.harvard.edu/heart-health/stem-cells-to-repair-heart-damage-not-so-fast>
20. Neznani avtor: Cardiac mapping system Noga® XP Biosense Webster (online). Uporabljeno 27. 2. 2020. Dostopno na URL: <https://healthmanagement.org/products/view/cardiac-mapping-system-noga-r-xp-biosense-webster>
21. Več avtorjev: Zdravljenje dilatativne kardiomiopatije z večkratno intramiokardno aplikacijo matičnih celic Webster (online). Uporabljeno 27. 2. 2020. Dostopno na URL: [http://www.slo-heart.org/si/vsebina/84/%C5%A0tudija\\_REMEDIUM.html](http://www.slo-heart.org/si/vsebina/84/%C5%A0tudija_REMEDIUM.html)

22. Vrtovec, Bojan (et al.) : Comparison of Transendocardial and Intracoronary Cd-34+ Cell Transplantation in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy (online).  
Uporabljeno 27. 2. 2020. Dostopno na URL:  
<https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/circulationaha.112.000230>
23. du Pré, Bastiaan C, Doevendans, Pieter A, van Laake Linda W: Stem Cells for cardiac repair an introduction (online). Uporabljeno 27. 2 2020. Dostopno na URL:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3708059/>
24. Van der Spoel, Tycho IG, Vrijssen, Krijn R, Chamuleau, Steven AJ: Transendocardial cell injection is not superior to intracoronary infusion in a porcine model of a ischaemic cardiomyopathy: a study on delivery efficiency (online). Uporabljeno 27. 2. 2020.  
Dostopno na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4118245/>
25. Bojan Vrtovec, Gregor Poglajen, Gregor Zemljic, Matjaz Sever, Marko Cukjati, Sabina Frljak, Andraz Cerar, Renata Okrajsek, Peter Cernelc, Francois Haddad and Joseph C Wu. The Effects of Repetitive Transendocardial CD34+ Cell Therapy in Dilated Cardiomyopathy Patients. *Circulation*. 2016;134:A18309