

Esettanulmányok a C-peptid intranazális adagolásáról agyi rendellenességek esetén

**Dr. Gadó Márta
Szücsné Göblyös Erika
Virág Magdolna**

2020. 03. 28.

A kutatásban résztvevő szakemberek:

Dr. Gadó Márta: gyógypedagógus, látásterapeuta, neveléstudományok kandidátusa

Gyertyán-Ági Tímea: fejlesztő pedagógus, mozgásfejlesztő

Horváth Nikolett: rehabilitációs szaklogopédus, gyógypedagógus

Szepesi Anikó: gyógypedagógus, pszichológus

Szücsné Göblyös Erika: szakvizsgázott gyógypedagógus, logopédus, mozgásfejlesztő

Varga Anita: általános ápoló, asszisztens, Hospice-munkatárs

Virág Magdolna: védőnő

Összefoglaló

2020. február elején egy gyógypedagógusból, logopédusból, pszichológusból és védőnőből álló team állt fel, hogy szakmai szempontból értékelje az intranazális C-peptid spray használatával szerzett tapasztalatokat. A vizsgálati mintánkban háromféle idegrendszeri sérülés eseteit vizsgáltuk: autizmus spektrum zavar, felnőttkorban szerzett agysérülés (traumatikus agysérülés, stroke és agyhártyagyulladás), valamint skizofrénia.

Elemzésünkhöz kiválasztott esetek mindegyikéről kaptunk videódokumentációt, valamint egy szempontsor alapján kikérdeztük a hozzátartozókat.

A videófelvételeket két cég készítette egy előre egyeztetett időpontban történt látogatás során. A felvételen interjút készítettek a szülővel vagy hozzátartozóval, és felvették beszámolójukat a spray használata során szerzett tapasztalatokról.

Az autista gyermekek esetében az adatgyűjtés a szülőktől szerzett információra épül, amelyben benne van a szülő elfogultsága, ugyanakkor olyan megfigyeléseket tartalmaz, amelyekhez nem lehetne másképp hozzáférni.

Az adatok tehát szubjektívek, ezeket a tapasztalatokat gyűjtöttük össze esettanulmányunkban, és ezeket tesszük rendszerezve és összegezve közzé.

Az esetek alapján megállapítottuk, hogy az érintettek és hozzátartozóik pozitív változásokról számoltak be az alvás-ébrenléti ciklus rendeződése, autista gyermekek szociális készségeinek fejlődése, kómas betegeknél az érzelmek kifejezésének megjelenése terén.

Mivel olyan érzékeny csoportokat vontunk be elemzésünkbe, mint az autista gyermeket nevelő családok, traumatikus agysérültek és gondozóik, valamint skizofrénia tüneteit mutató személyek, a legkisebb javulás is pozitív transzfer hatásokat indított meg.

Mindezek alapján javasoljuk az intranazális C-peptid spray alkalmazásának klinikai vizsgálatát.

Az intranazális proinzulin C-peptid hatásmechanizmusának elméleti háttere (1)

Idegrendszeri károsodások esetén a tünetek enyhítésére történő intranazális C-peptid alkalmazásának hátterében az inzulin intranazális alkalmazásának tapasztalata áll, amelyről egy 2008-ban készült esettanulmány számolt be. Ez megállapította, hogy az intranazális inzulin alkalmazása Phelan-McDermid szindrómánál javítja a kognitív és motoros funkciókat ill. a nonverbális kommunikációt.¹ Később randomizált placebo kontrollált kettősvak klinikai kísérletben erősítették meg, hogy Phelan-McDermid szindróma esetén az intranazális inzulin alkalmazása valóban a kognitív és szociális képességek szignifikáns javulásához vezet 3 éves életkor felett.²

A Phelan-McDermid szindrómát jelenleg a kutatók az autizmus, skizofrénia, bipoláris rendellenesség és Alzheimer-kór egyik legfontosabb modelljének tartják, hiszen ezeknél a rendellenességeknél is a Shank3 fehérje jelentős csökkenését tapasztalták.

A szindróma tüneteire felelőssé tett Shank3 gén kutatása során merültek fel olyan biológiai összefüggések, amelyek az inzulin helyett, az intranazális proinzulin C-peptidet helyezték fókuszba, mint az egyik legfontosabb terápiás lehetőséget. A Shank3 fehérje hiánya – amely a Phelan-McDermid szindróma egyik legfontosabb jellegzetessége –, a sejtvázat alkotó egészséges aktin hálózat elvesztéséhez vezet. Amennyiben a kutatók állatkísérletben az aktint feldaraboló túl aktívnak bizonyult fehérjét, a kofilint gátolták, az állatok autisztikus tünetekre jellemző sérült szociális képességei jelentősen javultak.³ A cofilin szabályozás ebből következően közös pont lehet ezekben a betegségekben, terápiás célzatú beavatkozások céljából.⁸ A kutatók felhívták a figyelmet arra, hogy a kofilin-aktivitás csökkentésével ill. megfelelő működésének helyreállításával számos neurológiai betegség állapotán javítani lehet: így a stroke, autizmus, bipoláris rendellenesség, skizofrénia, Alzheimer-kór stb. esetében.⁴ Az agykutatók erre a célra a megfelelő peptid megtalálását javasolják, amely toxikus mellékhatások nélkül tudná szabályozni a kofilin működését.⁵

A peptidek intranazális alkalmazás esetén megkerülik a vér-agy gátat⁶, a C-peptid ily módon történő használata lehet a leghatékonyabb módja annak, hogy azt a központi idegrendszerbe juttathassuk. Ez reményt ad annak regenerálására, amit állatkísérletekben már sikerült elérni⁷. Az agyat ért oxigénhiánnyal járó sérülések esetén is a túllaktívált kofilint tartják felelősnek azért, hogy a vér-agy gát sérül, annak áteresztőképessége növekszik.⁸

A kofilin szerepét az agyi gyulladáshoz vezető folyamatokban az is hangsúlyossá teszi, hogy jelentős szerepe van az agyi immunsejtek, a mikroglia túllaktíválásában és a neurotoxikus folyamatok felerősödésében.⁹

Az esettanulmányok között 3 Phelan-McDermid szindrómában szenvedő gyermek is szerepel, akik több, mint egy éve kezdték el a proinzulin C-peptid spray intranazális alkalmazását. Közöttük kettő esetben az ezt megelőző években alkalmazták az off label intranazális inzulin terápiát is, mivel azt a tudományos publikációkra támaszkodva egyre több orvos tartja számon a lehetséges terápiás intervenciók között. Figyelemreméltó, hogy ebben a 2 esetben az intranazális inzulin-terápiához képest is, a proinzulin C-peptid intranazális alkalmazásával további állapotjavulást, többek között a kognitív, kommunikációs és szociális készségek javulását tapasztalták. Ebből arra lehet következtetni, hogy az intranazális inzulin pozitív hatását, amit már randomizált, placebo kontrollált kettősvak klinikai kísérletben is megerősítettek, az intranazális proinzulin C-peptid jelentősen felülmúlhatja, hiszen az

intranazális inzulin terápia egyik tapasztalata az volt, hogy a javuló tendencia lelassul és véget ér fél ill. egy év használat után.

A szindrómára jellemzőek a regressziók, ezért a megfelelő terápiás lehetőségek, amik ezt megakadályozhatják nagy jelentőséggel bírnak az ilyen gyermekeket nevelő és felnőtteket gondozó családok számára.¹⁰ A betegségnél előfordul gyermekkorban az Alzheimer-kór¹¹ és általánosan jellemző a fehérállomány súlyos sérülése.¹² Az autizmus bizonyos formáira általában jellemző lehet a regresszió, agyi gyulladásos folyamatok, oxidációs stressz és az ezzel együtt járó agysejtelhalás.¹³

A Shank3 állatmodellben is jelentős oxidatív stresszt mértek a 3-nitrotyrozin vagy felhalmozódásának következtében.¹⁴

Az esettanulmányainkban szereplő traumatikus agysérülést elszenvedett kómás betegek szempontjából fontos megjegyezni, hogy a klinikai felmérések szerint azoknak a kómás betegeknek van a legkisebb esélyük a túlélésre és felépülésre, akiknek agy-gerincvelői folyadékában a legmagasabb az oxidációs stresszt jelző 3-nitrotyrozin mennyisége.¹⁵ Agysérülést elszenvedő stroke-os páciensek agy-gerincvelői folyadékjában is megemelkedett 3-nitrotyrozint mértek.¹⁶

Állatkísérletek megerősítették, hogy traumatikus agysérülés esetén, amennyiben a nitrozatív és oxidatív károkat pl. az agy hűtésével csökkenteni tudjuk, az agykárosodást mérsékelni lehet. Az agyi sejtelhalás közvetlen okaként pedig a kutatók a 3-nitrotyrozint azonosították.¹⁷

A proinzulin C-peptidről kimutatták, hogy csökkenteni tudja a nitrozatív stresszt és a nitrotyrozin mennyiségét, amely magas glükóz szint által okozott stressz hatására alakult ki.¹⁸

E tulajdonságnak is köszönhetően nagy valószínűséggel jelentősen hozzájárulhatott ahhoz, hogy az esettanulmányban részt vevő idegrendszeri sérüléssel élő gyermekek és kómás állapotban lévő páciensek állapotát és túlélési esélyeit nagymértékben javítani tudta. Rendkívül nagy jelentősége van annak is, hogy a C-peptid a paraszimpatikus idegrendszer állapotát – amit szívfrekvencia-variabilitással (HRV) szoktak mérni – is kedvezően tudja befolyásolni. Ezt állatkísérletekben és klinikai vizsgálatokban is kimutatták.^{22,23}

A paraszimpatikus idegrendszer állapotát tartják az emberi egészség egyik legfontosabb mutatójának. Alacsonyabb HRV rövidebb életkilátást jelez előre.¹⁹

Autizmus diagnózissal élő felnőtteknél és gyermekeknél a HRV lényegesen alacsonyabb, mint egészséges kortársaiknál.^{24,25} Gyermekkorban az autizmus diagnózissal élőknel a magasabb HRV együtt jár a jobb expresszív és receptív nyelvi készségekkel.²⁰ Kómás betegeknel a magasabb HRV természetesen jóval nagyobb túlélési esélyeket jelez előre.²¹

A proinzulin C-peptid a túlaktivált kofilint is képes megfelelően deaktiválni, így az agysejteket és immunsejteket szabályzó tulajdonsága sokkal szélesebb körű lehet, mint amit a kutatók eddig feltételeztek.²²

A C-peptid a sejtek elhalását megakadályozó hatásmechanizmusai hozzájárulhatnak nem csak a traumatikus agysérülést elszenvedő, hanem az autizmussal és más agykárosodással, pl. stroke-kal²³ élő emberek életminőségének és túlélési esélyeinek jelentős javulásához.

Az intranazális C-peptid alkalmazásának jelentőségét kiemeli, hogy eddig a traumatikus agysérülésre és stroke-ra alkalmazott gyógyszeres terápiák a klinikai kísérletekben nem bizonyultak elég hatékonynak.²⁴

Alkalmazott proinzulin C-peptid spray

A tanulmányban szereplő felhasználók a Max-Immun Kft. által gyártott és forgalmazott Vargapeptide bőr-sprayt használták saját felelősségre orrsprayként, azaz nem címke szerinti, off label használatról van szó, ugyanolyan módon, mint ahogy az a Phelan-McDermid szindrómára alkalmazott intranazális inzulin esetében történt és történik a gyakorlatban. A 20 ml-es üvegben 18 ml C-peptidet tartalmazó oldat található. A spray-fej egy fújással a Vargapeptide sprayből 0,108 mg proinzulin C-peptidet juttat ki az üvegből, a Vargapeptide 0,5-ösből ennek felét, 0,05 mg-ot, a Vargapeptide 2-esből 0,216 mg-ot. A spray 0,8% sóoldatot tartalmaz. Az egyéb összetevők megfelelnek a gyógyszer tisztaság követelményeinek. A proinzulin C-peptid tisztasága 98-99%-os.

Eredmények

Az autizmus spektrum zavar tüneteit mutató gyermekek eseteiből leszűrt tapasztalatok azt mutatják, hogy minden túl keveset alvó, éjjel felébredő vagy korán és rossz hangulatban, sírva ébredő gyermeknél rendeződött az alvás. A nyugodt alvást és a következtében kialakult kipihent állapotot több szülő a gyermek tanulásában, viselkedésében tapasztalt pozitív változások fontos okának látja. A második jelentősnek ítélt javulás a beszéd és kommunikáció területén jelentkezett. Mind a beszédértés, mind az expresszív beszéd illetve a non-verbális aktív expresszív kommunikáció (bólintás, fejrázás, mutogatás, stb.) fejlődése megfigyelhető volt a szülők számára, a gyermekek eredeti beszédállapotához viszonyított módon és mértékben. A szociális készségek területén 6 gyermeknél a szemkontaktus kialakulása illetve elmélyülése, 5 gyermeknél pedig az idegenek társaságának elviselése jelentette a pozitív változást. A kognitív képességekkel kapcsolatban a két legfontosabb észrevétel a figyelem megerősödése és a reakciók felgyorsulása volt. Az autizmusra jellemző magatartás problémák közül a dühkitörések mérséklődését vagy elmaradását jelezte 5 szülő, egy esetben az önbántalmazás formájában megnyilvánuló düh reakció szűnt meg. Három szülő jelezte a sztereotip viselkedés elhagyását, amely összefüggésben volt az érdeklődés kinyílásával, így a gyermek elterelhetővé és aktivizálhatóvá vált nem sztereotip, pl. játék tevékenységekre. A gyermek hangulatát, általános kedélyállapotának változását öt szülő jelentősnek értékelte. Ketten jelezték, hogy az addig sokat síró gyermekük kiegyensúlyozott és jó kedélyű lett, két szülő jelölte meg, hogy a túlmozgásos, nyugtalan, „pörgő” gyermeke nyugodtabbá vált, egy szülő pedig a szorongásai miatt gyakran levert, apatikus gyermekénél számolt be arról, hogy sokkal kiegyensúlyozottabbnak és vidámabbnak látják.

Sok esetben nehéz volt szétválasztani egy-egy funkció mentén bekövetkezett változást, mert az egyik területen bekövetkező javulás generálja a másik fejlődését. Az autizmus lényege éppen a személyiség egészére kiterjedő, ún. pervazív fejlődési zavar, ezért az autista gyermekeknél különösen releváns ez a jelenség. Emellett a gyermek fejlődését, annak változását mindig az egész család helyzetével együtt érdemes szemlélni, hiszen a gyermek állapotát meghatározza a családi légkör, az autista gyermek pedig különösen is jelentősen befolyásolja az összes családtag életét.

A szerzett agysérüléssel élő felnőttek visszajelzései szerint mind a kilenc esetben érzékelték a spazmusok oldódását. Ez többnyire az ökölbe szorított kéz nyithatóvá válásában, a végtag- és törzsizomzat átmozgathatóságában jelentkezett. Általánosságban egyfajta tónusváltozás, tónusszabályozás rendeződése volt tapasztalható, mely pl. a higiénés, rehabilitációs helyzetekben kiemelt jelentőségű.

A tudatos mozgások, önálló mozgásindítás megjelenéséről számolnak be a legsúlyosabban érintettek hozzátartozói is, amely az ő esetükben többnyire fekvő helyzetben a lábak és karok mozgatását, a fej akaratlagos fordítását jelenti.

A traumatikus agysérült betegek is beszámolnak az alvási ciklus rendeződéséről. Ez különösen jelentős akkor, amikor fekvő betegként minimális az aktivitás, napközben is van lehetőség pihenni vagy aludni, így a megismert esetek többségében a spray alkalmazása előtt jelen volt az alvászavar, különböző formában. A beszámolók szerint a C-peptid spray hatására a jobb éjszakai alvás mellett többen jelezték, hogy napközben aktívabbá és terhelhetőbbé váltak.

A kognitív funkciók javulása hét esetben a környezetre való élénkebb vizuális és auditív érdeklődésben nyilvánul meg, a fej és szem fordításában, illetve a beszédre adott reakcióban (pl. fejfördítés, szemkontaktus). Két olyan eset volt, ahol magasabb szintű figyelem is kialakult, a járnai tudó, aktív fiatalember kognitív feladatokba is bevonható volt, pl. elkezdte újratanulni a betűket, stb. Egy beteg pedig a három hónapos időszak alatt elkezdett filmek nézése iránt érdeklődni, és ezzel tudta elfoglalni magát.

Expresszív beszéd kialakulása két személynél történt, A kommunikációt segíti két olyan funkció fejlődése, ami a betegek szintén a C-peptid alkalmazásának tulajdonítanak, ez a mimika megjelenése és bizonyos reflexek visszatérése. Mindez fokozatosan képessé teszi őket saját érzelmeik közvetítésére, pl.: mosollyal a közös öröm, érdeklődés kimutatására. Kiemelt jelentőségű a reflexek közül a köhögés, tüszentés megjelenése, valamint a szopó-, kereső- és markoló-reflexek. Ez utóbbiak gyakran a kommunikáció beindulását is jelentik, pl. a szopó-reflex tudatos alkalmazása a szomjúság, illetve a markoló-reflex a kérés, hívás jelzését teszi lehetővé.

A hangulat és az érzelmek intenzívebb kifejezését jelzi minden megkérdezett. Ebbe beletartozik a negatív érzelmek kifejezése és a rossz hangulat is, de ez az ő állapotukban pozitív jelenség.

A negatív érzelmek kifejezésének megjelenése is fontos visszajelzése a tudat ébredésének, hiszen azt jelzi, hogy az illető látja a saját helyzetét. Mivel minden trauma feldolgozása a helyzet valós átélésével, a gyásszal kezdődik, ezért mindenképp szükség van erre a fázisra ahhoz is, hogy megindulhasson az állapot elfogadásának hosszú és nehéz folyamata.

Néhány esetben hőérzékelés (étel, szobahőmérséklet) aktiválódása tapasztalható.

A skizofrén betegek tapasztalataiból kis elemszám miatt nem általánosíthatunk, figyelemre méltónak tartjuk azonban azokat a közös vonásokat, amelyeket mindhárman – az értelmi fogyatékos személynél édesanyja - pozitív változásként érzékeltek.

- a két magasan funkcionáló személy beszámolója szerint a téveszmék megszűnése, a harmadik személy, értelmileg is sérült, ő erről nem tudott visszajelzést adni.
- hangulat javulása;
- dühkitörések, agresszív viselkedés csökkenése, megszűnése;
- memória javulása, az értelmi sérült személy esetében pedig a kognitív készségek megélénkülése, amelynek jele, hogy leköthető, fejlesztő foglalkozásokba bevonhatóvá vált;
- a kézremegés egy esetben csökkenése, két esetben megszűnése;

- az alvás rendeződése;
- görcsösség oldódása nagymozgásoknál, finommozgásnál és egy esetben a beszédnél.

Következtetések

Az autizmus spektrumzavar tüneteit mutató, traumatikus agysérült és skizofrén személyek intranazális C-peptid használatával kapcsolatos beszámolói figyelemre méltó jelenségről számolnak be. Ebben a mintában negatív mellékhatásról vagy bármilyen káros hatásról nem szereztünk tudomást. A spray alkalmazása utáni változásokat autista gyermekeknél olyan vizsgálati mintán kellene megvizsgálni, ahol a spray alkalmazása előtt egy orvos (neurológus vagy gyermekpszichiáter), pszichológus és gyógypedagógus felmérné a gyermek fejlettségi szintjét mozgás, beszéd és kommunikáció, szociális készségek és az esetleges sztereotípiák, idegrendszeri negatív tünetek szempontjából. A spray alkalmazását követően pedig meghatározott időközönként (pl. havonta) kellene nyomon követő vizsgálatokra sor kerüljön.

A traumás agysérült betegeknél ugyanígy a betegek állapotát egy objektív skálán, pl. a Glasgow Kóma Skála alkalmazásával kellene a spray alkalmazása előtt, és meghatározott időközönként felmérni. A skizofrén és más pszichiátriai beteg (pl. bipoláris vagy depressziós) betegek esetében pedig nagyobb elemszámú felmérésre lenne szükség pszichiáter szakorvos bevonásával.

Szükséges azonban megjegyezni – a tapasztaltak alapján – hogy nagyon fontos a pontos adagolás, szükség esetén csak óvatos, fokozatos emelés. (Pl. a szülők - az adagolás hirtelen megemelésékor éjszakai - ébredéseket tapasztaltak, de az adagolás visszaállítása óta újra nyugodtak az éjszakák.)

További fontos következmény, hogy a családok tájékoztatása alapján egyes gyógyszerek (pl. izomlazítók) mennyisége csökkenthetővé, sőt bizonyos esetekben elhagyhatóvá vált.

Felhasznált irodalom

- ¹ Schmidt, H. et al: Intranasal insulin to improve developmental delay of children with 22q13 deletion syndrome: an exploratory clinical trial. In: [J Med Genet.](#) 2009 Apr;46(4):217-22.
- ² Zwanenburg RJ. et al: Is there an effect of intranasal insulin on development and behaviour in Phelan-McDermid Syndrome? A randomized, double-blind, Placebo-controlled trial. In.: [Eur J Hum Genet.](#) 2016 Dec; 24(12): 1696–1701.
- ³ Duffney LJ. et al: Autism-like deficits in Shank3-deficient mice are rescued by targeting actin regulators. In: [Cell Rep.](#) 2015 Jun 9;11(9):1400-1413.
- ⁴ Kang DE. Et al: Cofilin, a master node regulating cytoskeletal pathogenesis in Alzheimer's disease. In: [J Alzheimers Dis.](#) 2019;72(s1):S131-S144.
- ⁵ Shaw AE et al.: Peptide regulation of cofilin activity in the CNS: A novel therapeutic approach for treatment of multiple neurological disorders. In: [Pharmacol Ther.](#) 2017 Jul;175:17-27.
- ⁶ Meredith ME. et al: Intranasal delivery of proteins and peptides in the treatment of neurodegenerative diseases. In: [AAPS J.](#) 2015 Jul;17(4):780-7.
- ⁷ Derkach KV. et al: Intranasal administration of proinsulin C-peptide enhances the stimulating effect of insulin on insulin system activity in the hypothalamus of diabetic rats. In: [Bull Exp Biol Med.](#) 2019 Jul;167(3):351-355.
- ⁸ Alhadidi Q. et al: Cofilin as a promising therapeutic target for ischemic and hemorrhagic stroke. In: [Transl Stroke Res.](#) 2016 Feb;7(1):33-41.
- ⁹ Alhadidi Q. et al: Cofilin mediates LPS-induced microglial cell activation and associated neurotoxicity through activation of NF-kappaB and JAK-STAT pathway. In: [Mol Neurobiol.](#) 2018 Feb;55(2):1676-1691.
- ¹⁰ Reiersen G. et al.: Characterizing regression in Phelan McDermid syndrome (22q13 deletion syndrome). In: [J Psychiatr Res.](#) 2017 Aug;91:139-144.
- ¹¹ Vucurovic K. et al.: Bipolar affective disorder and early dementia onset in a male patient with Shank3 deletion. In: [Eur J Med Genet.](#) 2012 Nov;55(11):625-9.
- ¹² Jesse S. et al.: Severe white matter damage in Shank3 deficiency: a human and translational study. In: [Ann Clin Transl Neurol.](#) 2020 Jan; 7(1): 46–58.
- ¹³ Kern JK. et al.: Evidence of neurodegeneration of autism spectrum disorder. In: [Transl Neurodegener.](#) 2013; 2: 17.
- ¹⁴ Amal H. Et al.: Shank3 mutation in a mouse model of autism leads to changes in the S-nitroso-proteome and affects key proteins involved in vesicle release and synaptic function. In.: [Mol Psychiatry.](#) 2018 Jul 9.
- ¹⁵ Darwish RS. et al.: Nitrotyrosine as an oxidative stress marker: evidence for involvement in neurologic outcome in human traumatic brain injury. In: [J Trauma.](#) 2007 Aug;63(2):439-42.
- ¹⁶ Isobe C. et al.: Remarkable increase in 3-nitrotyrosine in the cerebrospinal fluid in patients with lacunar stroke. In: [Brain Res.](#) 2009 Dec 11;1305:132-6.
- ¹⁷ Kuo JR.: Attenuation of brain nitrosative and oxidative damage by brain cooling during experimental traumatic brain injury. In: [J Biomed Biotechnol.](#) 2011;2011:145214.
- ¹⁸ Bhatt MP. et al.: C-peptide protects against hyperglycemic vascular and endothelial cell apoptosis. In: [J Endocrinol.](#) 2016 Oct;231(1):97-108.

-
- ¹⁹ Ernst G.: Heart-Rate Variability - more than heart beats? In: [Front Public Health](#). 2017 Sep 11;5:240.
- ²⁰ Bazelmans T. et al.: Heart rate mean and variability as a biomarker for phenotypic variation in preschoolers with autism spectrum disorder. In: [Autism Res](#). 2019 Jan;12(1):39-52.
- ²¹ Esteves-Baez M. et al.: Autonomic impairment of patients in coma with different Glasgow coma score assessed with heart rate variability. In: [Brain Inj](#). 2019;33(4):496-516.
- ²² Aleksic M. et al.: Signalling processes involved in C-peptide induced chemotaxis of CD4-positive lymphocytes. In: [Cell Mol Life Sci](#). 2009 Jun;66(11-12):1974-84.
- ²³ Alhadidi Q. et al.: Cofilin as a promising therapeutic target for ischemic and hemorrhagic stroke. In: [Transl Stroke Res](#). 2016 Feb;7(1):33-41.
- ²⁴ Cox CS. Jr. et al.: Clinical trials in traumatic brain injury: cellular therapy and outcome measures. In: [Transfusion](#). 2019 Feb;59(S1):858-868.