# Sachbericht zum Verwendungsnachweis

| | |
|---|---|
| Zuwendungsempfänger: | **Univ.-Prof. Dr. Rainer Surges**<br>**Universitätsklinikum Bonn**<br>**Klinik und Poliklinik für Epileptologie**<br>**Venusberg-Campus 1**<br>**53127 Bonn** |
| Förderkennzeichen: | **01EW2201** |
| Vorhabenbezeichnung: | **AUTONOMIC - Entwicklungsbedingte Auswirkungen von Epilepsie auf die autonomen Funktionen beim Dravet-Syndrom** |
| Laufzeit des Vorhabens: | 01.05.2022 – 31.12.2025 |

(Die im vorliegenden Bericht verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich gleichermaßen auf weibliche, männliche und diverse Personen. Auf eine Doppelnennung wird zugunsten einer besseren Lesbarkeit verzichtet.)

## 1. Aufgabenstellung

Das Dravet-Syndrom (DS) ist eine genetische Entwicklungsstörung. Die Krankheit beginnt typischerweise im ersten Lebensjahr. Sie führt zu einer schweren, medikamentenresistenten Epilepsie mit kognitiver Beeinträchtigung. Das Risiko, nach einem epileptischen Anfall zu versterben, ist bei den Betroffenen hoch. Dieser plötzliche, unerwartete Tod bei Epilepsie wird auch SUDEP genannt („Sudden Unexpected Death in Epilepsy“). Bei solch einem plötzlichen epileptischen Anfallstod kommt es zu einem Herzstillstand. Das Dravet-Syndrom kann auch das Herz und andere vegetative Funktionen beeinträchtigen. Ob diese genetisch verursachten Beeinträchtigungen oder die Auswirkungen der wiederholten Anfälle das Risiko eines Anfallstods bei Dravet-Syndrom erhöhen, ist bislang jedoch nicht verstanden.

In Anbetracht der großen Belastung, die das erhöhte SUDEP-Risiko für Patienten mit Dravet-Syndrom und ihre Familien darstellt, ist es dringend erforderlich, Präventionsmaßnahmen zu verbessern. Vor der Entwicklung spezifischer pharmakologischer oder nicht-pharmakologischer Maßnahmen sind jedoch zusätzliche Biomarker erforderlich, die zum Verständnis der Pathomechanismen beitragen und mit deren Hilfe Dravet-Syndrom-Patienten mit erhöhtem SUDEP-Risiko identifiziert werden können.

Im AUTONOMIC-Projekt sind wir diesem Problem mit einem translationalen und integrativen Ansatz begegnet. Dazu haben wir Untersuchungen in einem etablierten präklinischen Dravet-Syndrom -Mausmodell mit klinischen Daten kombiniert, die prospektiv in einer homogenen Population von Dravet-Syndrom-Patienten erhoben wurden. So konnten wir das Zusammenspiel zwischen epilepsiebedingten kardialen und respiratorischen Veränderungen einerseits und den Zusammenhang zwischen der zugrundeliegenden neurologischen Entwicklungsstörung, wiederholten Anfällen und epilepsiebedingten autonomen Veränderungen andererseits untersuchen.

## 2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde

Das AUTONOMIC-Projekt verfolgte dabei die Ziele,

- die zeitliche Beziehung zwischen der Entwicklung einer Epilepsie und Veränderungen der autonomen Funktionen, einschließlich der Herz- und Atemfunktionen, bei Patienten mit Dravet-Syndrom zu untersuchen
- im Dravet-Syndrom-Mausmodell die Beziehung zwischen Veränderungen der zentralen Regulation, der Herzfunktion und dem Risiko eines plötzlichen Todes zu untersuchen; und
- im Mausmodell die Auswirkungen wiederholter Anfälle auf die Hirnaktivität während der Anfälle, auf die Eigenschaften des Herzens und der Kardiomyozyten sowie auf die Eigenschaften des autonomen Nervensystems zu evaluieren.

Die Studie wurde an drei Universitätskliniken (Lyon, Antwerpen, Bonn) und am Institut für molekulare und zelluläre Pharmakologie in Nizza durchgeführt.

Der klinische Teil der Studie wurde mit Patienten durchgeführt, die am Dravet-Syndrom leiden. Bei den Patienten wurden während einer 48-Stunden-Video-EEG Langzeitableitung verschiedene Parameter der elektrischen Herzaktivität und der Atmung im Wachzustand und im Schlaf untersucht. Es wurde analysiert, ob insbesondere die abnorme Regulierung der Herzaktivität während der Nacht und/oder das Auftreten zentraler Schlafapnoen mit dem Alter der Patienten, der Epilepsiedauer und der Häufigkeit der Anfälle zusammenhängen.

Gesamtziele der Studie:

- Identifizierung von interiktalen (zwischen den Anfällen) kardiorespiratorischen Störungen bei Patienten mit Dravet-Syndrom
- Identifizierung von periiktalen (kurz vor, während und kurz nach dem Anfall) kardiorespiratorischen Störungen bei Patienten mit Dravet-Syndrom
- Integration von präklinischen und klinischen Daten zur Auswahl der vielversprechendsten kardialen Marker für das SUDEP-Risiko in künftigen klinischen Studien bei Dravet-Syndrom.

Spezifische Ziele des Bonner Projektpartners Klinik und Poliklinik für Epileptologie:

1. Rekrutierung und Untersuchung von 20 Dravet-Syndrom-Patienten (Kinder, Jugendliche oder Erwachsene).
2. Analyse verschiedener EKG-Merkmale aller Dravet-Syndrom-Patienten der Studie.
3. Analyse verschiedener EKG-Merkmale aus dem Dravet-Syndrom-Tiermodell.

## 3. Planung und Ablauf des Vorhabens

AUTONOMIC war eine prospektive europäische Multicenter-Studie (NCT05472389), an der Patienten (3–45 Jahre) mit genetisch bestätigtem Dravet-Syndrom teilnahmen. Nach einer 3–6-monatigen Baseline-Phase zur prospektiven Erfassung der Anfallshäufigkeit wurden bei allen Teilnehmern eine 24–48-stündige Video-EEG-Aufzeichnung mit Polysomnographie (PSG) durchgeführt. Die Atemüberwachung umfasste Pulsoximetrie, nasalen Luftstrom, Atemanstrengungen/Atemarbeit und transkutane Kapnographie ($TcCO_2$). Alle Rohdaten wurden zentral ausgewertet. Nach Ausschluss der periiktalen Phasen wurden die respiratorischen Ereignisse gemäß den AASM-Richtlinien analysiert, wobei zentrale Apnoen (CA), obstruktive Apnoen/Hypopnoen (OAH), die respiratorische Variabilität (RV) und die Entwicklung des TcCO2 bei Schlafbeginn quantifiziert wurden.

Das AUTONOMIC-Projekt war in Arbeitspakete unterteilt, die präklinische Untersuchungen an dem Scn1aRH/+ DS-Mausmodell und klinische Studien an Patienten mit Dravet-Syndrom kombiniert haben.

AP1: Unterscheidung der unterschiedlichen Auswirkungen der zugrundeliegenden genetischen Pathologie und der wiederkehrenden Anfallsaktivität auf interiktale (Zeit zwischen den Anfällen) kardiale und respiratorische Funktionen bei Dravet-Syndrom.

AP2: Wechselwirkungen zwischen der neurologischen Entwicklungsstörung und wiederkehrenden Anfällen auf periiktale (kurz vor, während und kurz nach dem Anfall) kardiorespiratorische Dysfunktion und das Risiko eines SUDEP.

Die klinische Studie wurde an den Universitätskliniken in Antwerpen, Bonn und Lyon durchgeführt. Hierzu wurden Patienten mit Dravet-Syndrom für eine Teilnahme rekrutiert und klinisch per Video-EEG Langzeitableitung über 48 Stunden untersucht. Zudem wurden die elektrophysiologischen Daten der Herzaktivität aller Verbundpartner in Bonn analysiert.

Die präklinischen Arbeiten wurden von den Projektpartnern Lyon in Nizza durchgeführt.

Meilensteine des Projekts:

M1: Genehmigung der präklinischen Studie durch die Ethikkommissionen
M2: Genehmigung der klinischen Studie durch die Ethikkommissionen
M3: 50 % der Patientenrekrutierung abgeschlossen (n = 50 Patienten)
M4: Vollständiger Abschluss der Patientenrekrutierung (n = 100 Patienten)

Alle Meilensteine konnten erreicht werden.

## 4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde

Der wichtigste klinische SUDEP-Risikofaktor bei Patienten ohne Dravet-Syndrom ist das Auftreten und die Häufigkeit tonisch-klonischer Anfälle, insbesondere, wenn sie nachts und ohne Überwachung auftreten. Man vermutet, dass bei tonisch-klonischen Anfällen, die zum SUDEP führen, eine „Depolarisationswelle“ vom Großhirn in den Hirnstamm einwandert, und dort wichtige Zentren für Atmung und Herztätigkeit hemmt. Dadurch kommt es nach Anfallsende zu einem längeren Atemstillstand, der schließlich den Tod verursacht. Beim Dravet-Syndrom werden basierend auf Ergebnissen aus einem Dravet-Syndrom-Tiermodell alternativ auch primäre Herzrhythmusstörungen diskutiert, die durch die zur Erkrankung führenden Mutation verursacht werden. In einer eigenen klinischen Studie mit Dravet-Syndrom-Patienten hatten wir für diese Hypothese bislang keine starken Belege gefunden. Die besagte Studie wurde jedoch unter nicht-kontrollierten Bedingungen im häuslichen Umfeld durchgeführt, so dass keine Informationen zu Anfallscharakteristika und Atmung vorlagen.

Bei Patienten ohne Dravet-Syndrom verringert eine wirksame Behandlung der Anfälle durch Medikamente, Geräte zur Neuromodulation oder Epilepsiechirurgie das SUDEP-Risiko. Spezifische Präventionsstrategien sind bislang jedoch nicht bekannt. Die Entwicklung maßgeschneiderter präventiver SUDEP-Therapien wirft wichtige Fragen auf, insbesondere bei Dravet-Syndrom. Vor der Entwicklung und Validierung spezifischer pharmakologischer oder nicht-pharmakologischer Präventivmaßnahmen sind zusätzliche Biomarker erforderlich, um unser Verständnis der Entwicklung der Pathophysiologie der SUDEP-Anfälligkeit im Laufe der Epilepsieentwicklung zu verbessern und Patienten mit hohem SUDEP-Risiko besser identifizieren zu können.

## 5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen.

Verbundpartner:

- Prof. Sylvain RHEIMS (Verbundkoordination, beteiligt an AP(s) 1-3), Universität Claude Bernard Lyon 1; Forschungszentrum für Neurowissenschaften und Abteilung für funktionelle Neurologie und Epileptologie., Lyon, Frankreich
- Prof. Rainer SURGES (beteiligt an AP(s) 1,2), Klinik und Poliklinik für Epileptologie, Universitätsklinikum Bonn, Deutschland
- Prof. Stijn VERHULST (beteiligt an AP(s) 1,2), Abteilung für Pädiatrie und pädiatrische Neurologie, Universitätsklinikum Antwerpen, Belgien
- Prof. Massimo MANTEGAZZA (beteiligt an AP(s) 1-3), Institut für molekulare und zelluläre Pharmakologie (IPMC) CNRS UMR7275 und Universität Côte d'Azur, Nizza, Frankreich

## 6. Eingehende Darstellung

### 6.1. der Verwendung der Zuwendung und des erzielten Ergebnisses im Einzelnen, mit Gegenüberstellung der vorgegebenen Ziele

**Ablauf der Studie:**

Das AUTONOMIC-Projekt war in eine präklinische und eine klinische Studie unterteilt.

Zur besseren Übersichtlichkeit sind die wichtigsten Ergebnisse des Projekts in drei Teile gegliedert:

- Wesentliche Ergebnisse der im präklinischen Modell durchgeführten Aufgaben
- Wesentliche Ergebnisse der an Patienten durchgeführten Aufgaben
- eine vergleichende Analyse der Ergebnisse bei Patienten und Mäusen. Wichtig ist, dass einige Analysen, sowohl bei Patienten als auch bei Mäusen, noch andauern und die endgültigen Ergebnisse in den nächsten Monaten zusammengefasst werden

**Präklinische Studie an Mäusen:**

Sowohl in Lyon als auch in Nizza wurden Experimente unter Verwendung desselben Mausmodells für das Dravet-Syndrom durchgeführt. In diesem Dravet-Syndrom-Modell werden Anfälle unter Verwendung des Konvulsivums Fluorethyl (bezeichnet als SIF für „Seizure induced by Fluorethyl“) bei Wildtyp- (WT) oder mutierten Knock-in-Scn1aRH/+Mäusen (heterozygot für die R1648H-Missense-Variante, die beim Menschen das GEFS+/Dravet-Syndrom verursacht) mit dem genetischen Hintergrund C57Bl6/J induziert. In Lyon wurden alle Experimente in einer Ganzkörper-Plethysmographie-Kammer durchgeführt, die die Erfassung von interiktalen, iktalen und postiktalen Atemparametern aus dem aufgezeichneten Atemsignal ermöglichte. Eine außerhalb der Plethysmographie-Kammer positionierte Kamera ermöglichte eine kontinuierliche Videoaufzeichnung zur Verhaltensüberwachung und Anfallsbewertung. In Nizza zielten die Experimente in erster Linie darauf ab, die Auswirkungen wiederholter Anfälle auf die Hirnaktivität während der Anfälle mittels Elektrokortikogramm-Aufzeichnungen, auf die Eigenschaften des Herzens und der Kardiomyozyten sowie auf die Eigenschaften des autonomen Nervensystems durch Messung der Herzfrequenzvariabilität (HRV) zu untersuchen. Die Atemfrequenz wurde zudem mittels eines nasalen Thermistors überwacht.

#### 1. Schweregrad, Dauer und Mortalitätsrisiko bei wiederholten Anfallsinduktionen

- *Schlussfolgerung Nr. 1*: Die Scn1aRH/+-Maus ist ein zuverlässiges Modell zur Untersuchung der Pathophysiologie von SUDEP.

– *Schlussfolgerung Nr. 2*: Wie bei Patienten beobachtet, wird das Sterberisiko bei Scn1aRH/+-Mäusen maßgeblich durch die Häufung schwerer Anfälle bestimmt.

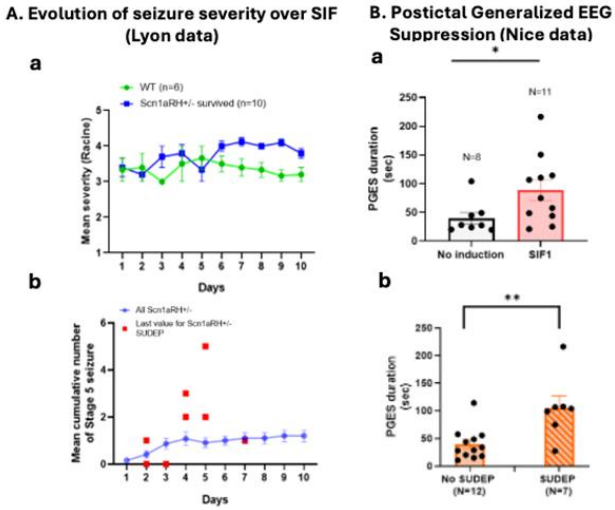



*Abbildung 1: Schweregrad, Dauer und Mortalitätsrisiko bei wiederholten Anfallsinduktionen*

## 2. Entwicklung der interiktalen Atem- und Herzfunktionen bei wiederholten induzierten Anfällen (SIF) bei Scn1aRH/+-Mäusen

– *Schlussfolgerung Nr. 1*: Die Atemfunktion im Ruhezustand wird durch die Wiederholung von Anfällen bei Scn1aRH/+ verändert.
– *Schlussfolgerung Nr. 2*: Eine schlechte Anpassung der Grundbeatmung im Zeitverlauf ist ein unabhängiger Risikofaktor für SUDEP bei Scn1aRH/+.
– *Schlussfolgerung Nr. 3*: Eine schlechte Anpassung der Grundatmung bei Mäusen, die an SUDEP sterben, könnte zu einer abnormalen Reaktion auf Hypoxie führen.
– *Schlussfolgerung Nr. 4*: Die Wiederholung von Anfällen hatte keinen intrinsischen Einfluss auf die autonome Herzregulation, doch könnte eine Veränderung der basalen HRV mit einem Risiko für SUDEP assoziiert sein.

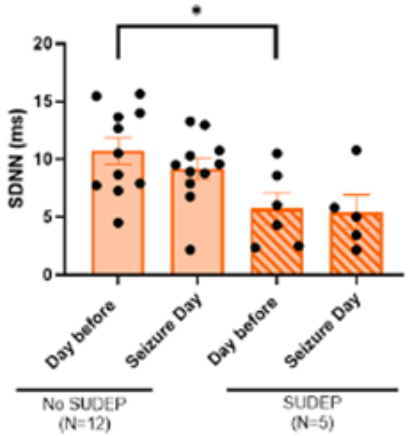



*Abbildung 2: Vergleich von Scn1aRH/+-Mäusen mit und ohne SUDEP*

- *Schlussfolgerung Nr. 5*: Wiederholte Anfälle hatten keinen Einfluss auf die Erregbarkeit der Kardiomyozyten.

### 3. Verlauf der iktalen/postiktalen Atem- und Herzfunktionen bei wiederholter Induktion von Anfällen (SIF) bei Scn1aRH/+-Mäusen

- *Schlussfolgerung Nr. 1*: Das Auftreten einer iktalen Apnoe ist kein unabhängiger Risikofaktor für SUDEP.
- *Schlussfolgerung Nr. 2*: Eine veränderte Erholung der Ventilation in der postiktalen Phase ist ein unabhängiger Risikofaktor für SUDEP bei Scn1aRH/+-Mäusen.
- *Schlussfolgerung Nr. 3*: Eine abnormale Herzreaktion während der PGES könnte zum SUDEP-Risiko bei Scn1aRH/+-Mäusen beitragen.

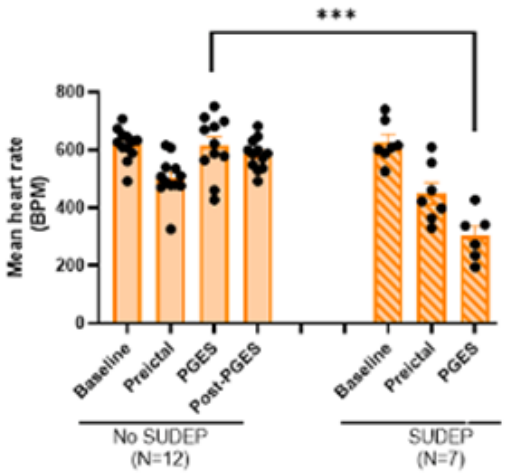



*Abbildung 3: Mittlere Herzfrequenz (in Schlägen pro Minute), gemessen während der Basisaufzeichnung (30 Minuten vor der Anfallsinduktion), in der präiktalen Phase (die Minute vor dem Anfall), 30 Sekunden während des PGES (basierend auf einer nahezu nulligen ECoG-Spektralleistung) und nach dem PGES (5 Minuten nach Ende des PGES). U-Test: *** $p < 0{,}001$*

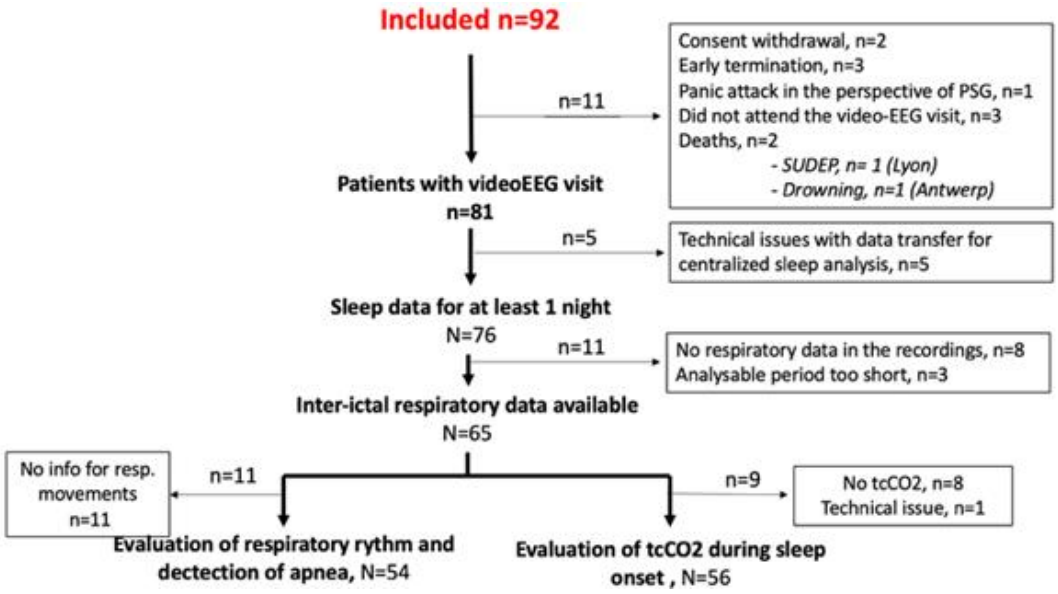
**<u>Klinische Studie in den Epilepsiezentren:</u>**

Die klinische Studie wurde in den Universitätskliniken in Antwerpen, Bonn und Lyon durchgeführt.

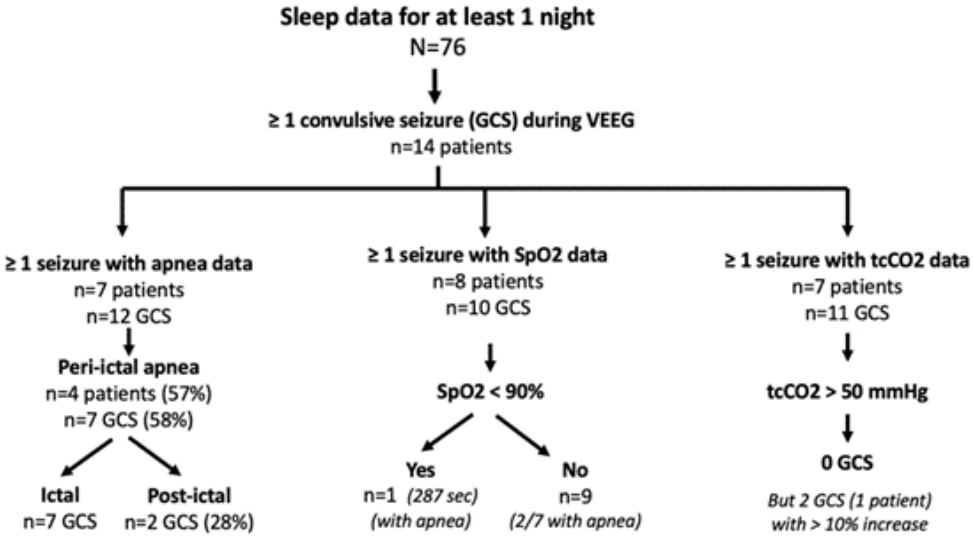
Insgesamt wurden zwischen Oktober 2022 und März 2025 92 Patienten eingeschlossen:

| | Children (≤13) | Adolescents + Adults |
|---|---|---|
| ANTWERP | 19 (47.5%) | 22 (42.3%) |
| BONN | 5 (12.5%) | 12 (23.1%) |
| LYON | 16 (40%) | 18 (34.6%) |
| ALL | 40 (100%) | 52 (100%) |

Von diesen lagen bei 76 Patienten VEEG-Daten vor, darunter bei 65, bei denen die interiktale Atemfunktion während des Schlafs beurteilt werden konnte (siehe Flussdiagramm). Bei 14 Patienten trat während der Video-EEG-Untersuchung mindestens ein Anfall auf.




Ziel in Bonn war die Rekrutierung und Untersuchung von 20 Dravet-Syndrom -Patienten (Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche in Zusammenarbeit mit der hiesigen Klinik für Neuropädiatrie). Dazu wurden ca. 40 potenzielle Studienteilnehmer gescreent und über die Studienziele aufgeklärt. Zusagen erhielten wir ursprünglich von 22 Patienten, final konnten 17 Patienten eingeschlossen und ausgewertet werden. Es gab einige sogenannte drop-outs, was in der besonderen Struktur der rekrutierten Patienten begründet lag. Anders als bei den klinischen Partnern in Lyon und Antwerpen waren die Patienten der Bonner Kohorte nur zum kleinen Teil Stammpatienten der Klinik. Sie wurden durch intensive Zusammenarbeit mit der Patientenorganisation Dravet-Syndrom e.v. in ganz Deutschland rekrutiert. Deshalb gab es auch z.T. kurzfristige Absagen bereits gescreenter Patienten, z.B. aus organisatorischen Gründen in den Familien oder wegen Krankheitsfällen bei den Eltern.




Zusätzlich zum ursprünglichen Arbeitsplan wurde eine Follow-up-Studie zur Erfassung von Langzeit-Daten begonnen. Sie erfasst den Vitalstatus aller einbezogenen Patienten über einen Zeitraum von 20 Jahren und gibt damit Hinweise zum SUDEP-Risiko bei Patienten mit Dravet-Syndrom. Ziel ist es, den Zusammenhang zwischen den im Rahmen der AUTONOMIC-Studie erfassten respiratorischen und kardialen Merkmalen und

dem Langzeitrisiko für SUDEP sowie allen epilepsiebedingten Todesursachen zu untersuchen. Alle Bonner Patienten nehmen an der Langzeit-Follow-up-Studie teil.

Eine Erweiterung der Studie führte zur Einrichtung einer prospektiven Sammlung von Blutproben bei Patienten mit Dravet-Syndrom, um künftig den Zusammenhang zwischen interiktalen Atem- und/oder Herzfunktionsstörungen und neuen biologischen Markern für molekulare Signalwege der Atemwege zu untersuchen. Von den in Bonn rekrutierten Patienten haben alle an der prospektiven Erhebung von biologischem Material teilgenommen.

### 1. Veränderungen der Schlafmakrostruktur bei Kindern und Erwachsenen mit Dravet-Syndrom

Schlafstörungen sind beim Dravet-Syndrom häufig. Polysomnographische Untersuchungen sind jedoch selten und werden meist bei Kindern durchgeführt, was das Wissen über Veränderungen der Schlafmakrostruktur, deren Entwicklung mit zunehmendem Alter und die Auswirkungen von Anfällen während des Schlafs einschränkt. Vor diesem Hintergrund nutzten wir die Gelegenheit der AUTONOMIC-Studie, in der eine einheitliche Auswertung der Schlafaufzeichnungen vorgeschrieben war, um schlafbezogene respiratorische und/oder autonome Dysfunktionen bei den eingeschlossenen Patienten zu bewerten, und untersuchten zudem die Veränderungen der Schlafmakrostruktur bei Kindern und Erwachsenen mit Dravet-Syndrom.

Alle rohen EEG- und Polysomnographie-Daten wurden zentral in Lyon ausgewertet, um die Schlafmakrostruktur (Schlafphasen, Arousals) zu bewerten und die iktale/interiktale Aktivität zu beurteilen

- *Schlussfolgerung Nr. 1*: Veränderungen der Schlafmakrostrukturen sind bei Dravet-Syndrom häufig und verschlimmern sich mit zunehmendem Alter.

Die mittlere ± SD Gesamtschlafdauer betrug 499,4 ± 102,6 min und die Schlafeffizienz 79,6 ± 13,4 %, wobei beide Variablen mit zunehmendem Alter abnahmen ($p < 0,01$ und $p < 0,01$). Weder der Arousal-Index (3,1 ± 1,7 pro Stunde) noch die Wachzeit nach dem Einschlafen (85,6 ± 58,5 min) veränderten sich mit dem Alter. Sowohl der Anteil des Schlafstadiums N3 als auch der REM-Schlaf nahmen mit zunehmendem Alter ab ($p < 0,01$ und $p < 0,01$). Insgesamt 21 Patienten (28,8 %), darunter 14 Jugendliche/Erwachsene (35 %), wiesen keine Phase des N3-Stadiums auf.

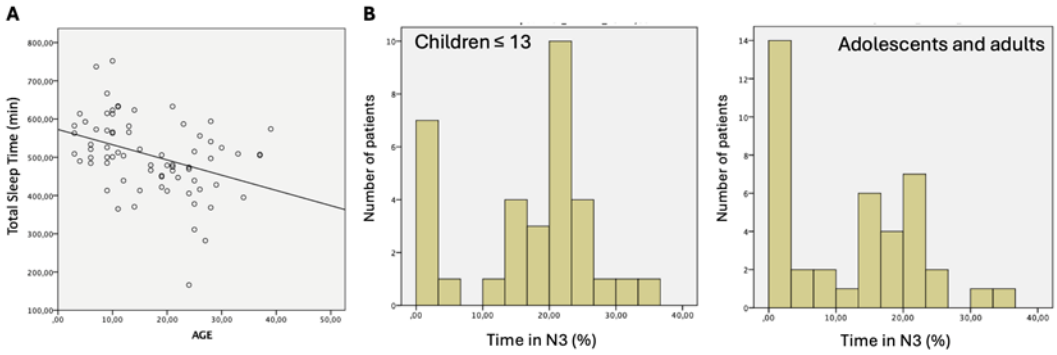



*Abbildung 4: Progressiver Rückgang der Gesamtschlafzeit mit zunehmendem Alter ($p < 0,01$); B. Anteil der Gesamtschlafzeit im N3-Stadium bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. Bei 24 % der Kinder und 40 % der Jugendlichen und Erwachsenen lag dieser Anteil unter 5 %.*

- *Schlussfolgerung Nr. 2: Die Schlaffragmentierung wurde nicht durch das Auftreten von konvulsiven Anfällen im Schlaf verursacht.*

Bei 7 Patienten (9,2 %) trat während der Polysomnographie mindestens ein konvulsiver Anfall auf. Im Vergleich zu den anderen Patienten wurde bei 5 (71,4 %) gegenüber 10 (14,5 %) ($p < 0,02$) eine kontinuierliche interiktale

Aktivität in N2 (> alle 10 Sekunden) beobachtet, es gab jedoch keine signifikanten Unterschiede bei den Schlafparametern.

**2. Interiktale Atem- und autonome Funktionen während des Schlafs bei Dravet-Syndrom-Patienten**

Wir haben in die Analyse nur eine Polysomnographie-Nacht pro Patient einbezogen, und zwar nur solche mit mindestens 30 % interpretierbarem nasalen Luftstrom (basierend auf der Gesamtschlafzeit) und interpretierbaren Signalen von den Brust- und Bauchgurten. Die Zeiträume, in denen Anfälle während des Schlafs auftraten, sowie die 5-minütige postiktale Phase wurden ausgeschlossen, um uns ausschließlich auf interiktale Daten zu konzentrieren.

Für die Atemanalysen wurde in Lyon ein spezieller Arbeitsablauf entwickelt, der (i) „Physio“, eine Python-Bibliothek, die ursprünglich am Forschungszentrum für Neurowissenschaften in Lyon entwickelt wurde, zur Signalverarbeitung und automatischen Erkennung der nasalen Atmung (Volumen, Amplitude, Frequenz) auf den pNas+- und Therm-Kanälen sowie (ii) „Scipy“, eine weitere Python-Bibliothek, zur Erkennung von Atembewegungen anhand von Gurtkanälen.

Bewertung von Atemereignissen gemäß dem AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events (Berry et al., 2012) : (i) Zentrale Apnoe: Fehlen von Atemsignalen für mindestens 10 Sekunden (das Doppelte der durchschnittlichen Dauer eines Atemzyklus, bei Kindern verbunden mit einem Abfall des $SpO_2$-Wertes um 3 %), verbunden mit dem Fehlen von Brust- oder Bauchbewegungen; (ii) Obstruktive Apnoe: Fehlen von Atemsignalen für mindestens 10 Sekunden (das Doppelte der durchschnittlichen Dauer eines Atemzyklus, verbunden mit einem 3-prozentigen Abfall des $SpO_2$-Wertes bei Kindern), jedoch gekennzeichnet durch das Vorhandensein von Brust- und/oder Bauchbewegungen; (iii) Hyponea: eine um 70 % reduzierte nasale Atemamplitude, die mindestens 10 Sekunden lang (das Doppelte der durchschnittlichen Dauer eines Atemzyklus) beobachtet wird und zu einem gleichzeitigen Abfall des $SpO_2$-Wertes führt.

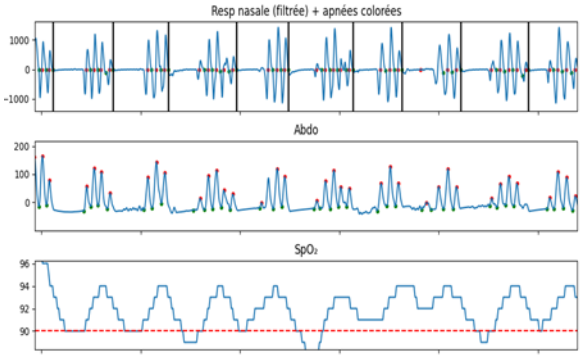



*Abbildung 5: Beispiel für eine zentrale Apnoe*

Bei zentraler Apnoe liegt der pathologische Schwellenwert bei allen Patienten bei 5/Stunde. Bei obstruktiven Apnoen – Hypopnoen (OAH) liegt der pathologische Schwellenwert bei Kindern (≤ 13 Jahre) bei 5/Stunde und bei Erwachsenen bei 15/Stunde.

Alle kardialen Analysen wurden von der Gruppe in Bonn durchgeführt.

- Die R-Peak-Erkennung erfolgte mit der HRV-Toolbox von Marcus Vollmer, die eine fensterbasierte Extremwert-Erkennung und adaptive Schwellenwertbestimmung für die robuste automatische Stapelverarbeitung von langzeitigen EKG-Aufzeichnungen nutzt. Aus den erfassten R-R-Intervallreihen wurden die folgenden HRV-Maße im Zeit- und Frequenzbereich berechnet: quadratischer Mittelwert der aufeinanderfolgenden Differenzen (RMSSD), Standardabweichung der Normal-zu-Normal-Intervalle (SDNN), Prozentsatz der

aufeinanderfolgenden R-R-Intervalle, die sich um mehr als 50 ms unterscheiden (pNN50), und das Verhältnis von niederfrequenter zu hochfrequenter Spektralleistung (LF/HF-Verhältnis).

- Es wurden benutzerdefinierte Signalqualitätsindizes (SQI) verwendet, um sicherzustellen, dass nur EKG-Segmente mit ausreichender Qualität in die HRV-Analysepipeline gelangten. Diese Indizes bewerteten mehrere komplementäre Aspekte der Signalmorphologie und des Spektralgehalts: Kurtosis-basierter SQI (kSQI), Schiefe-basierter SQ, Spektralreinheit-SQI (pSQI) und Template-Matching-SQ. Auf der Grundlage dieser zusammengesetzten Qualitätsmetriken wurde jedes Analysefenster in Genauigkeitsstufen (starke Genauigkeit und hohe Genauigkeit) eingeteilt, die über die Einbeziehung oder den Ausschluss aus nachfolgenden Analysen entschieden.

- Herzfrequenz-Messungen (HRV) wurden zeitlich mit den gleichzeitigen Hypnogrammen abgeglichen, um die autonome Modulation über die Schlafphasen hinweg zu untersuchen. Für jede Aufzeichnung wurden schlafphasenspezifische Verteilungen von RMSSD, SDNN, pNN50 und dem LF/HF-Verhältnis extrahiert.

– *Schlussfolgerung Nr. 1*: Zentrale Schlafapnoen während des Schlafs sind bei Dravet-Syndrom selten und stellen wahrscheinlich keinen nennenswerten Risikofaktor für SUDEP dar

Der prozentuale Anteil der zentralen Apnoen an der gesamten Schlafzeit betrug 0,35 ± 0,60 (Bereich 0–3,79 %). Der Index für zentrale Apnoen war bei zwei Patienten (1 Kind, 1 Erwachsener) pathologisch (> 5/h). 1 Kind und 2 Erwachsene wiesen einen pathologischen OAH-Index auf, jedoch litten beide auch an Adipositas. Angesichts der sehr geringen Häufigkeit von schlafbezogenen Atmungsstörungen war eine Untersuchung ihres Zusammenhangs mit dem Schweregrad der Epilepsie nicht relevant.

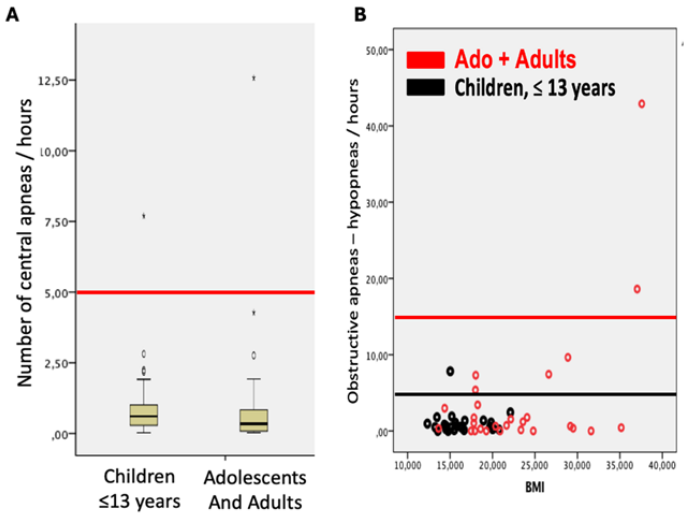



*Abbildung 6: A. Verteilung des Zentralapnoe-Index. Die rote Linie stellt den pathologischen Schwellenwert dar. B. Zusammenhang zwischen Body-Mass-Index und OAH-Index. Die rote Linie stellt den pathologischen Schwellenwert bei Erwachsenen dar, die schwarze Linie den bei Kindern ≤ 13 Jahren*

*Schlussfolgerung Nr. 2*: Eine Untergruppe von Dravet-Syndrom-Patienten könnte eine Veränderung der Chemorezeption während des Schlafs aufweisen.

Eine abnormale Regulation der Chemorezeption während des Schlafs wurde anhand der Entwicklung des tcCO2 beurteilt. Aufgrund einer langsamen Drift des Kapnographiesignals über Nacht musste der Analysezeitraum jedoch auf die ersten beiden Schlafzyklen beschränkt werden

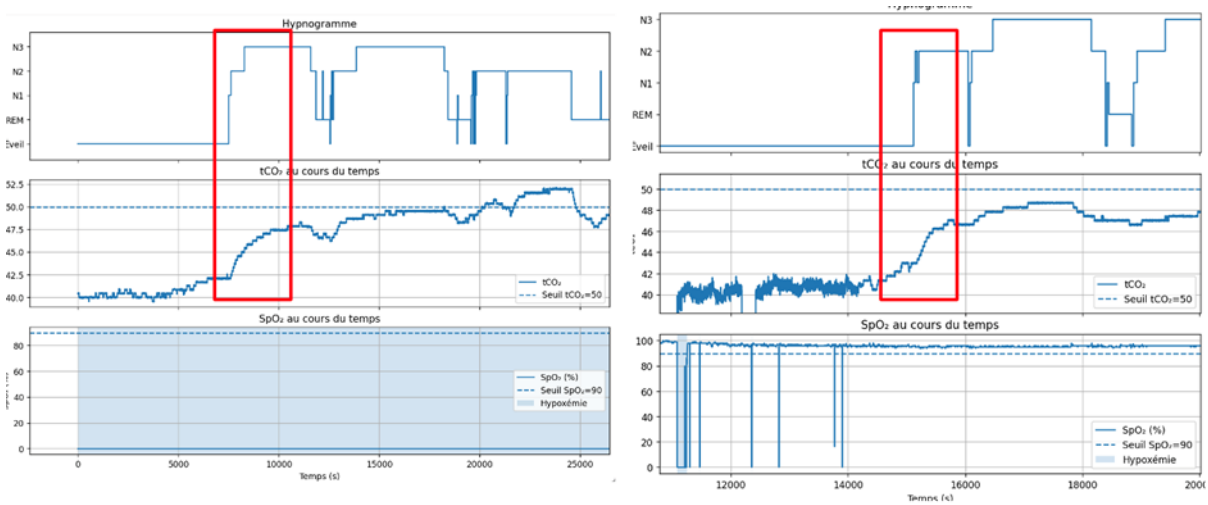



*Abbildung 7: Veränderung der Chemorezeption während des Schlafs*

Bei 9 (16 %) Patienten, darunter 8 (26,6 %) Kinder, wurde ein starker Anstieg des $TcCO_2$ beim Einschlafen beobachtet. Dieses Muster könnte auf eine abnormale Chemorezeption bei diesen Patienten hindeuten. Aufgrund der technischen Einschränkungen der Kapnographie muss dieser Aspekt jedoch noch weiter untersucht werden, einschließlich des möglichen Zusammenhangs mit prädiktiven Risikofaktoren.

– *Schlussfolgerung Nr. 3*: Dravet-Syndrom-Patienten könnten während des Schlafs eine abnormale respiratorische Variabilität aufweisen

Die interiktale Atemvariabilität, die von einer anderen Forschungsgruppe (Sainju et al., 2023 und Caplan et al., 2026) als potenzieller Biomarker für den Schweregrad der postiktalen Sauerstoffdesaturation bei anderen Epilepsiesyndromen und ganz aktuell als potenzieller Biomarker für SUDEP (Magana-Tellez et al., Lancet Neurol 2025) vorgeschlagen wurde. Wir haben diese Variable daher in unsere Analysen aufgenommen. Wir analysierten somit 5 Minuten im Nicht-REM-Schlaf (N2 und N3) und 5 Minuten im REM-Schlaf, ohne Rauschen, unter Verwendung des nasalen Signals. Wie in früheren Studien durchgeführt, wurde die respiratorische Variabilität (in %) berechnet als: (Standardabweichung der durchschnittlichen Dauer der Atemzyklen / Mittelwert der Atemzyklen) * 100.

Die Atemvariabilität betrug 11,7 % ± 12,4 im Nicht-REM-Schlaf (N2), 10,2 % ± 9,1 in N3 und 15,7 % ± 20,7 im REM-Schlaf. Die Werte im NREM-Schlaf lagen im Bereich der Werte, die in der Gruppe mit hohem SUDEP-Risiko in der Studie von Magana-Tellez (Lancet Neurol 2025) beobachtet wurden. Keiner dieser Parameter stand in Zusammenhang mit der Dauer oder dem Schweregrad der Epilepsie. Für den REM-Schlaf liegen keine Daten zum Vergleich vor.

*Magana-Tellez et al. Lancet Neurol 2025*

| | SUDEP group | High-SUDEP risk group | Non-epilepsy controls | AUTONOMIC | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | ALL DS | | Children | | Ado + adults | |
| | | | | N2 | N3 | N2 | N3 | N2 | N3 |
| Mean, s | 3·67 (0·91) | 4·10 (0·73) | 3·77 (0·68) | 3.23 (0.43) | 3.04 (0.33) | 3.11 (0.34) | 2.82 (0.26) | 3.32 (0.50) | 3.24 (0.33) |
| SD, s | 0·54 (0·35) | 0·46 (0·19) | 0·31 (0·11) | 0.16 (0.01) | 0.10 (0.01) | 0.13 (0.01) | 0.88 (0.33) | 0.19 (0.02) | 0.11 (0.01) |
| Coefficient of variability | 15 (9) | 11 (3) | 8 (2) | 11.7 (12.4) | 10.2 (9.1) | 10.9 (13.2) | 10.7 (12.1) | 12.5 (12.0) | 9.8 (7.1) |

*Abbildung 8: Gegenüberstellung potenzieller Biomarker für SUDEP*

– *Schlussfolgerung Nr. 4*: Einige Dravet-Syndrom-Patienten weisen eine autonome Dysfunktion auf, die ein SUDEP-Risiko darstellt.

Für jeden Patienten wurden RMSSD-Verhältnisse berechnet, die den Slow-Wave-Schlaf (SWS) und den REM-Schlaf mit dem Wachzustand verglichen. Diese Verhältnisse quantifizieren den Grad der parasympathischen Verstärkung während des Schlafs im Vergleich zur Wach-Baseline. Patienten mit RMSSD-Verhältnissen über 2,0 wurden als potenzielle Risikofälle gekennzeichnet, da deutlich erhöhte autonome Kontraste zwischen Schlaf und Wachzustand auf eine abnormale kardiale autonome Regulation hindeuten können.

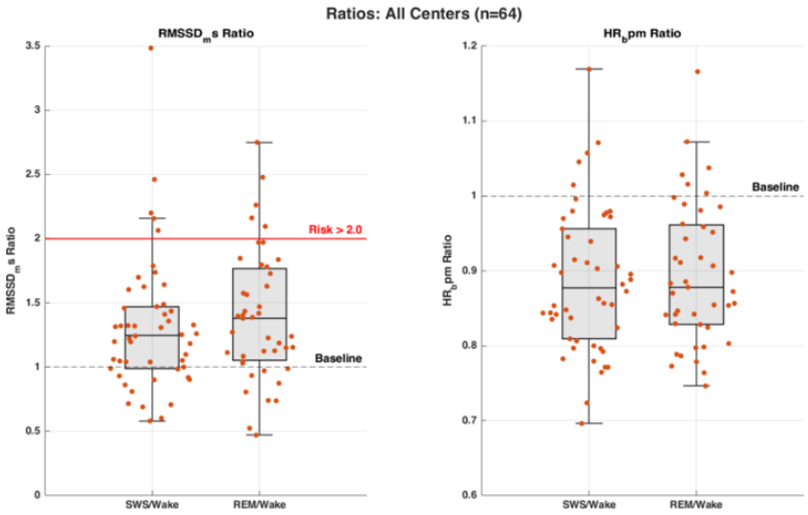



*Abbildung 9: Links: Boxplots (Q1, Median, Q3; Whisker: Datenpunkte innerhalb von ±1,5 IQR) der RMSSD-Verhältnisse für SWS/Wachzustand (links) und REM/Wachzustand (rechts) über alle Zentren hinweg. Rechts: Entsprechende Boxplots der absoluten Herzfrequenzen (bpm) während SWS/Wachzustand und REM/Wachzustand über alle Zentren hinweg.*

*Schlussfolgerung Nr. 5*: Sowohl die SWS- als auch die REM-Schlaf-RMSSD-Verhältnisse korrelierten umgekehrt mit dem Jahr des ersten Anfallsbeginns. Diese Zusammenhänge korrelierten auch mit dem Alter der Patienten.

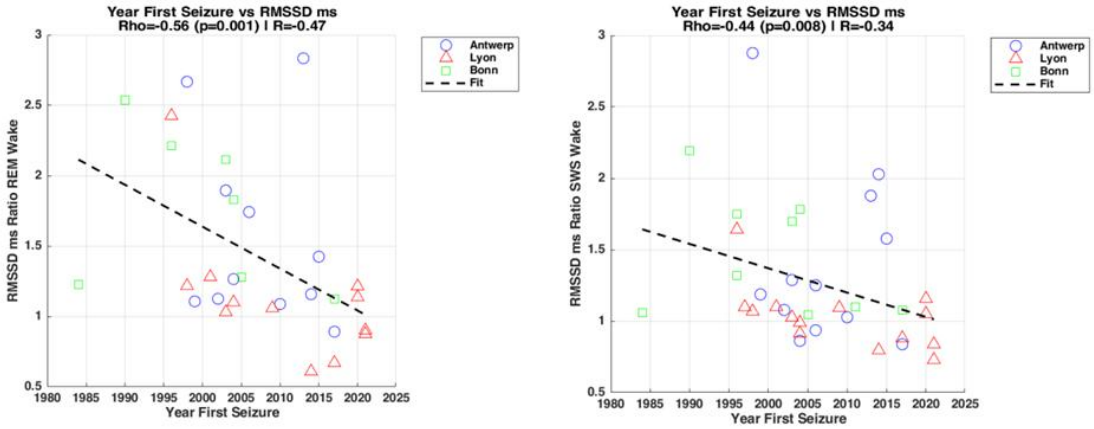



*Abbildung 10: Links: RMSSD-Verhältnis (REM/Wachphase) als Funktion des Jahres des ersten Anfalls. Die Datenpunkte sind nach Zentrum farblich gekennzeichnet: grüne Quadrate (Bonn), rote Dreiecke (Lyon), blaue Kreise (Antwerpen).*

### 3. Iktale/postiktale Atem- und autonome Funktionen während des Schlafs bei Dravet-Syndrom-Patienten

- *Schlussfolgerung Nr. 1*: Die Häufigkeit sowohl von iktaler als auch von postiktaler Apnoe scheint bei Dravet-Syndrom ähnlich zu sein wie bei anderen Epilepsiesyndromen.

Die iktale/postiktale Atmung wurde mit denselben Methoden untersucht wie die interiktalen Daten. Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten, die während des Video-EEGs einen Anfall hatten, blieben die Schlussfolgerungen jedoch begrenzt.

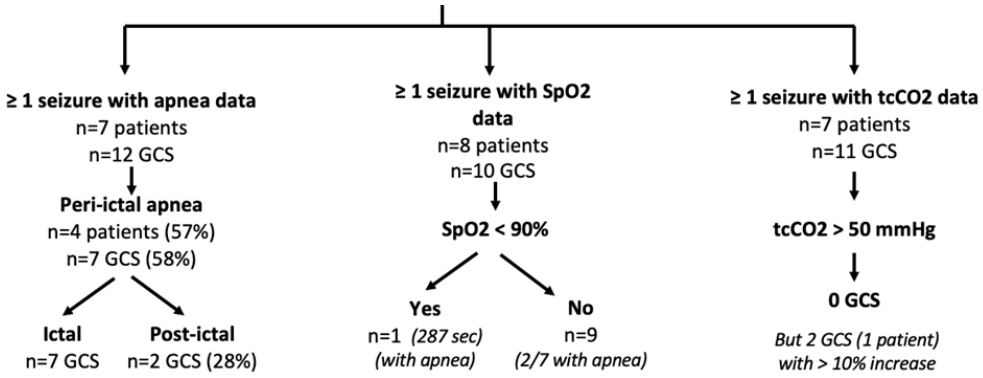



*Abbildung 11: Iktale/postiktale Daten vs. Interiktale Daten*

- *Schlussfolgerung Nr. 2*: Eine Veränderung der Herzfrequenzvariabilität (HRV) könnte bereits mehrere Dutzend Minuten vor Anfallsbeginn festgestellt werden.

Die periiktale HRV wurde in gleitenden 10-Minuten-Fenstern mit einem 1-Minuten-Schritt berechnet, zentriert um die annotierten Zeiten des Anfallsbeginns. Für jedes Anfallsereignis wurden die rohen HRV-Zeitreihen (HR, RMSSD, SDNN, pNN50, rrHRV über Poincaré-Abstand und LF/HF-Verhältnis) auf den Anfallsbeginn (Zeit = 0) ausgerichtet und auf ein gemeinsames Zeitraster mit einer Auflösung von 1 Minute und einer Spanne von ±70 Minuten interpoliert. Für jedes Ereignis wurden erweiterte Anfallsmetadaten extrahiert, einschließlich der Klassifizierung des Anfallstyps (konvulsiv vs. nicht-konvulsiv). Diese Annotationen ermöglichten Subgruppenanalysen, die nach Anfallscharakteristika stratifiziert wurden. Die HRV-Messwerte wurden als prozentuale Veränderung relativ zu einem Basisfenster berechnet, das als −70 bis −40 Minuten vor Anfallsbeginn definiert wurde. Diese präiktale Basislinie wurde so gewählt, dass sie ausreichend weit vom Anfall entfernt war, um eine Verfälschung durch frühe präiktale autonome Veränderungen zu vermeiden, gleichzeitig aber nah genug, um eine stabile Referenz zu bieten. Normalisierte periiktale HRV-Zeitverläufe wurden für alle 51 Anfälle mit gültigen autonomen Daten analysiert. Die statistische Signifikanz der periiktalen Veränderungen wurde mittels zweiseitiger clusterbasierter Permutationstests ($p < 0,05$) bewertet, die das Problem der Mehrfachvergleiche kontrollieren, das bei Tests entlang der kontinuierlichen Zeitachse auftritt.

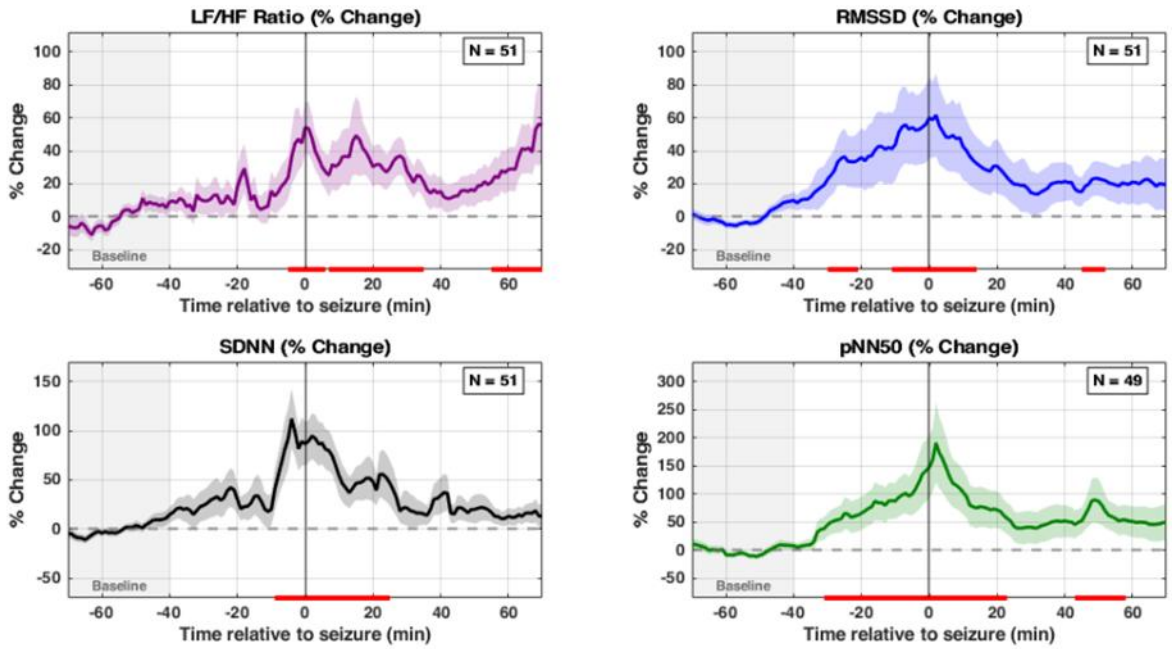



*Abbildung 12: Prozentuale Veränderung der HRV-Messgrößen relativ zum Ausgangswert (−70 bis −40 min, grau schattierter Bereich) über alle Anfallstypen hinweg für alle 51 Anfälle mit gültigen Daten. Oben links: LF/HF-Verhältnis (violett). Oben rechts: RMSSD (blau). Unten links: SDNN (schwarz). Unten rechts: pNN50 (grün). Rote horizontale Balken kennzeichnen Zeitpunkte mit statistisch signifikanten Anstiegen ($p < 0,05$, zweiseitiger Cluster-Permutationstest). Alle HRV-Messgrößen zeigten Anstiege innerhalb der 10-Minuten-Fenster um die Anfälle herum. RMSSD und pNN50 wiesen potenzielle präiktale Erhöhungen auf, die mehrere Dutzend Minuten vor Anfallsbeginn einsetzten. Es ist jedoch zu beachten, dass potenzielle Störfaktoren wie vorangegangene Übergänge vom Wach- zum Schlafzustand in dieser Analyse nicht kontrolliert wurden.*

- *Schlussfolgerung Nr. 3*: Die Analyse von T-Wellen-Alternanzen in der periiktalen Phase könnte von Interesse sein.

Es wurde eine Pipeline zur TWA-Analyse im Zeitbereich auf Basis der Modified Moving Average (MMA)-Methode entwickelt. Der Algorithmus arbeitete mit 128-Schlag-Segmenten und einem 32-Schlag-Stride und lieferte rollierende TWA-Schätzungen über den gesamten periiktalen Zeitraum.

Vorverarbeitung: Das rohe EKG-Signal wurde mit einem Butterworth-Filter 3. Ordnung bandpassgefiltert (Durchlassbereich: 0,05–40 Hz, bidirektional über filtfilt angewendet, um eine Phasenverzerrung von Null zu erreichen), wodurch Basislinienwandern und hochfrequentes Rauschen entfernt wurden. Anschließend wurde ein 50-Hz-IIR-Kerbfilter zur Unterdrückung von Stromleitungsstörungen ange . Validierung der TWA-Pipeline: Die TWA-Pipeline wurde anhand der PhysioNet T-Wave Alternans Database (TWADB) unter Verwendung synthetischer Datensätze mit bekannten Referenz-TWA-Amplituden validiert. Die Übereinstimmung zwischen geschätzten und Referenz-TWA-Werten wurde mittels Spearman-Rangkorrelation bewertet.

Ein benutzerdefinierter Algorithmus zur Messung des QT-Intervalls und zur Herzfrequenzkorrektur (QTc) wurde für die automatisierte Anwendung im Zusammenhang mit Anfallsereignissen entwickelt. Der Algorithmus erfasste pro Herzschlag Referenzpunkte für den Beginn der Q-Welle und das Ende der T-Welle und wandte die Bazett-Korrekturformel ($QTc = QT / \sqrt{RR}$) an, um die QT-Intervalle hinsichtlich ihrer Herzfrequenzabhängigkeit zu normalisieren.

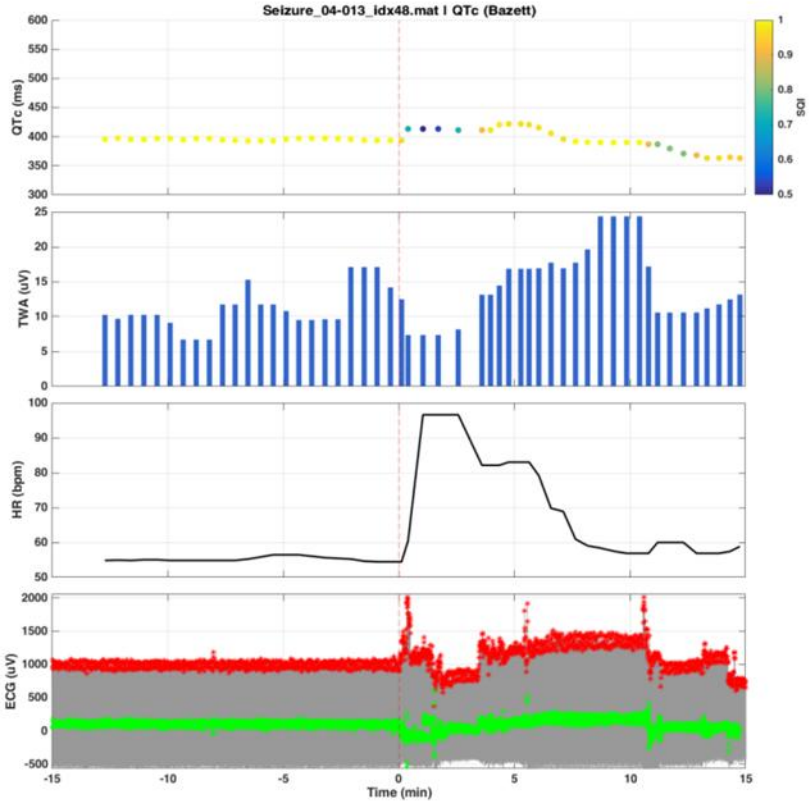



*Abbildung 13: Beispielaufzeichnung von QTc (ms), T-Wellen-Alternans (TWA, in µV) und Herzfrequenz (bpm) über einen Zeitraum von ±15 Minuten um einen repräsentativen Anfall herum. Das untere Feld zeigt die erfassten Q-Wellen- und T-Wellen-Punkte, die für die Berechnung von QTc und TWA verwendet wurden. Die QTc-Werte stiegen nach Beginn des Anfalls um etwa 20 ms an. Sowohl die TWA-Amplitude als auch die Herzfrequenz waren in der postiktalen Phase deutlich erhöht.*

### 4. Vergleichende Analyse der Befunde bei Patienten und Mäusen (Alle Partner)

- *Schlussfolgerung Nr. 1*: Sowohl präklinische als auch klinische Daten zeigten, dass Epilepsie bei Dravet-Syndrom nicht spezifisch mit einer erhöhten Anzahl zentraler Apnoen verbunden ist, weder in der interiktalen Phase noch in der postiktalen Phase.

Daraus folgt: es ist unwahrscheinlich, dass zentrale Schlafapnoe während des Schlafs ein signifikanter Risikofaktor für SUDEP ist. Es gibt daher keinen Grund, bei Patienten mit Dravet-Syndrom systematisch eine Polysomnographie durchzuführen.

- *Schlussfolgerung Nr. 2*: Die präklinischen Daten stützen die epidemiologische Hypothese, dass bei Patienten die Häufung schwerer Anfälle der Hauptfaktor für das SUDEP-Risiko ist

Dementsprechend könnte das im Vergleich zu anderen Epilepsiesyndromen erhöhte SUDEP-Risiko bei Dravet-Syndrom hauptsächlich mit der hohen Häufigkeit schwerer tonisch-klonischer Anfälle zusammenhängen, ohne dass die genetische und neurologische Entwicklungsstörung einen direkten Einfluss auf die respiratorische Anfälligkeit und die autonome Dysfunktion hat.

- *Schlussfolgerung Nr. 3*: Die Wiederholung von Anfällen kann zu einer chronischen Atemfunktionsstörung führen, die die Fähigkeit zur Wiederherstellung einer normalen Ventilation nach schweren Anfällen beeinträchtigt

Dementsprechend hängt das SUDEP-Risiko nicht mit dem Auftreten von iktaler Apnoe an sich zusammen, sondern mit der verminderten Fähigkeit, im Kontext einer sehr schweren Hypoxämie die normale Ventilation wiederherzustellen. Ob Patienten mit Dravet-Syndrom oder mit anderen Epilepsieformen tatsächlich eine abnormale Ventilationsfunktion aufweisen, ist unbekannt und erfordert gezielte Studien.

- *Schlussfolgerung Nr. 4*: Sowohl das Dravet-Syndrom-Mausmodell als auch Dravet-Syndrom-Patienten weisen chronische HRV-Anomalien auf, die Risikofaktoren für SUDEP darstellen könnten.
- *Schlussfolgerung Nr. 5*: 81 der 92 in die AUTONOMIC-Studie einbezogenen Patienten wurden anschließend in eine Langzeit-Follow-up-Studie aufgenommen, die es ermöglichen wird, SUDEP zu erkennen und den Zusammenhang zwischen unseren Befunden bei Patienten und dem Langzeitrisiko für SUDEP zu bewerten

### 6.2. der wichtigsten Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

Die bereitgestellten Mittel wurden überwiegend für Personalausgaben verwendet. In der ersten Phase der Studie wurde neben einem Prüfarzt auch ein Informatiker für die Datenanalysen eingesetzt. Nach Ausscheiden des Informatikers konnten beide Aufgaben von einem speziell in der Sensortechnik und der Datenauswertung erfahrenen Arzt übernommen werden.

Die gesamte klinische Studie wurde von der Studienzentrale des Universitätsklinikums Bonn begleitet. Durch ein strukturiertes Monitoring wurde sichergestellt, dass die Studie gemäß Prüfplan, Standardarbeitsanweisungen (SOPs), Guter Klinischer Praxis (GCP) sowie geltenden gesetzlichen Bestimmungen durchgeführt wurde und die Studiendaten GCP-konform korrekt und nachvollziehbar dokumentiert wurden. Die Monitoring-Kosten machen den größten Teil der Sachkosten aus und sind Teil der sonstigen Verwaltungsausgaben.

Für die hausinterne Elektronikwerkstatt wurden für Wartungen am Polysomnographie-Equipment Verbrauchsmaterial und Werkzeug benötigt. Des Weiteren wurden Sensorkomponenten, Einmal-Verbrauchsmaterial sowie EDV-Equipment für die Datenspeicherung und Auswertung angeschafft.

Zu den bei Projektbeginn ungeplanten Kosten gehören die Versandkosten für die Blutproben durch die Erweiterung der Studie. Der Versand der Blutproben auf Trockeneis zum Universitätsklinikum Lyon war logistisch aufwendig (temperaturgeführte (-65°C bis -80°C) und zeitkritische Lieferung) und musste durch ein Spezialunternehmen durchgeführt werden.

Die Kosten für Dienstreisen konnten durch Teilnahem an den regelmäßigen Online-Konferenzen der Verbundpartner minimiert werden.

### 6.3. der Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit,

Das Dravet-Syndrom ist eine seltene, aber schwere Erkrankung. Aufgrund der Seltenheit mussten die Studienteilnehmer aktiv rekrutiert werden. Anders als bei den klinischen Partnern in Lyon und Antwerpen waren die Patienten der Bonner Kohorte nur zum kleinen Teil Stammpatienten der Klinik. Sie wurden durch intensive Zusammenarbeit mit der Patientenorganisation Dravet-Syndrom e.v. in ganz Deutschland rekrutiert.

Die Analyse der verschiedenen kardiorespiratorischen Merkmale ist nicht Teil der klinischen Routineversorgung und konnte daher nur im Rahmen eines solchen Projekts genauer untersucht werden. Angesichts der großen Datenmengen wurde eine besondere Expertise in der Auswertung und Interpretation benötigt.

Die AUTONOMIC-Studie ist derzeit die weltweit größte prospektive Kohortenstudie zum Dravet-Syndrom.

Es wird bestätigt, dass für die Durchführung des Vorhabens keine anderen Mittel, insbesondere keine Landes-, EU- oder Drittmittel zur Verfügung standen. Die Bundesmittel wurden für die Durchführung des Vorhabens zwingend benötigt.

### 6.4. des voraussichtlichen Nutzens, insbesondere der Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans

Die AUTONOMIC-Studie ist derzeit die weltweit größte prospektive Kohortenstudie zum Dravet-Syndrom.

Die Ergebnisse werden in Fachzeitschriften veröffentlicht und die einzigartigen Daten werden qualifizierten Forschungsgruppen auf Nachfrage in anonymisierter Form zur wissenschaftlichen Nutzung zur Verfügung gestellt.

Das im Rahmen des AUTONOMIC-Projekts entwickelte Fachwissen zur Analyse von Atemwegssignalen war auch für einen Teil der Analysen einer weiteren, in Lyon koordinierten SUDEP-bezogenen Studie (ENALEPSY) von Bedeutung, weshalb die Förderung durch ERANET-NEURON in dieser Publikation gewürdigt wird (siehe Publikationen: Reims et a. 2025).

Das Projekt wurde auf verschiedenen Konferenzen und Fachkongressen mit Gastvorträgen und Poster-Präsentationen vorgestellt:

- Dravet-Syndrom-Konferenzen 2023, 2024 und 2025 in Madrid, Spanien
- European Dravet-Syndrome Advanced Therapies (EDSAT) 2023, Madrid, Spanien
- 36th International Epilepsy Congress der International League Against Epilepsy (ILAE) 2025, Lissabon, Portugal

Auch wurde das AUTONOMIC-Projekt intensiv mit Betroffenengruppen und Patientenorganisationen kommuniziert:

- Jahrestagungen der französischen Patientengruppe für das Dravet-Syndrom (Alliance Syndrome Dravet) 2022-2025, Paris
- Zusammenarbeit mit der deutschen Patienten-Organisation Dravet-Syndrom e.V. mit Vorstellung der Studie und Aufforderung zur Teilnahme
- Veröffentlichung in der Zeitschrift e.b.e. epilepsie bundes-elternverbands e.v.

Bisherige Veröffentlichungen in wissenschaftlichen Fachzeitschriften siehe unter Punkt 6.6

### 6.5. des während der Durchführung des Vorhabens dem ZE bekannt gewordenen Fortschritts auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

Nicht bekannt.

### 6.6. der erfolgten oder geplanten Veröffentlichungen des Ergebnisses

Bisher veröffentlicht:

- Smith J, Richerson G, Kouchi H, Duprat F, Mantegazza M, Bezin L, and Rheims S. Are we there yet? A critical evaluation of sudden and unexpected death in epilepsy models. Epilepsia 2024; 65:9-25.
- Kouchi H, Smith J, Georges B, Cracknell F, Bezin L*, Rheims S*. 5-HT2C in a rat model of temporal lobe epilepsy: from brainstem expression to pharmacological blockade in relation to ventilatory function. Epilepsia 2024; 65:e125-30
- Rheims S, Chorfa F, Michel V, Hirsch E, Maillard L, Valton L, Bartolomei F, Derambure P, Navarro V, Biberon J, Crespel A, Nica A, Martin ML, Mazzola L, Petit J, Rossero V, Boulogne S, Leclercq M, Bezin

L, Mercier C, Roy P, Ryvlin P, and ENALEPSY Study Group. Efficacy of naloxone in reducing hypoxemia and duration of immobility following focal to bilateral tonic-clonic seizures. Epilepsia Open 2025 Jun;10(3):880-893

Es sind weitere Publikationen zu den Teilergebnissen (klinisch, technisch, Mausmodell) geplant.