

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Zentrum der Neurologie und Neurochirurgie
Klinik für Neurologie
Direktor: Prof. Dr. Christian Grefkes-Hermann

**Exploration von Zusammenhängen zwischen polygenem
Risikoscore und phänotypischer Ausprägung bei Patienten mit
genetisch generalisierter Epilepsie**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Nils Kristian Hartung

aus Frankfurt am Main

Frankfurt am Main, 2024

Dekan:	Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referent:	Prof. Dr. Felix Rosenow
Korreferent/in:	Prof. Dr. Andreas Geburtig-Chiocchetti
Tag der mündlichen Prüfung:	04.07.2024

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	Grundlagen	5
1.1.1	Epilepsie, epileptische Anfälle und genetisch generalisierte Epilepsie (GGE)	5
1.1.2	Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP), Genomweite Assoziationsstudien (GWAS) und polygene Risikoscores (PRS)	11
1.2	Stand der Forschung	15
1.2.1	Genetische Diagnostik bei Epilepsie	15
1.2.2	Polygene Risikoscores in der Forschung	17
1.2.3	Pharmakogenetik und personalisierte Medizin	19
1.2.4	GWAS und PRS-Studien zur GGE	20
1.3	Relevanz	22
1.4	Zielsetzung und Forschungsfragen	22
2	Methoden	24
2.1	Studiendesign	24
2.2	Ethikvotum	24
2.3	Verwendete Definitionen von Krankheitsbildern und Begriffen ..	24
2.4	Scoring	25
2.5	Studienkohorten	25
2.6	Akquise der Daten	29
2.7	Statistische Auswertung	30
3	Ergebnisse	32
3.1	Übersicht	32
3.2	Erblichkeit	36
3.3	Epilepsie-Syndrome	36
3.4	Psychiatrische Komorbiditäten	38
3.5	Pharmakoresistenz	39
4	Diskussion	41
5	Schlussfolgerungen	45
6	Zusammenfassung	46
6.1	Deutsche Zusammenfassung	46
6.2	English summary	47

7	Anhang	49
7.1	Literaturverzeichnis	49
7.2	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	59
7.3	Abkürzungsverzeichnis	60
7.4	Liste der Daten beitragenden externen Zentren	62
7.5	Detaillierte Liste der im Questionnaire abgefragten Items	63
7.6	Publikation	75
7.7	Danksagung	76
7.8	Lebenslauf	77
7.9	Schriftliche Erklärung	78

1 Einleitung

1.1 Grundlagen

1.1.1 Epilepsie, epileptische Anfälle und genetisch generalisierte Epilepsie (GGE)

Epilepsie ist mit einer Inzidenz von 16-68 Fällen pro 100.000 Menschen jährlich und über 50 Millionen Patienten weltweit eine der häufigsten schweren chronisch-neurologischen Erkrankungen und kann in allen Altersgruppen und Geschlechtern vorkommen ¹⁻⁶. Der Begriff umfasst eine Gruppe von Krankheitsbildern, die sich durch eine erhöhte Anfälligkeit für das Auftreten von epileptischen Anfällen auszeichnen ⁷. Laut der *International League Against Epilepsy (ILAE)* kann die Diagnose Epilepsie gestellt werden, wenn zwei unprovokierte epileptische Anfälle in einem zeitlichen Abstand von über 24 Stunden auftreten, wenn ein provozierter oder nicht provozierter Anfall auftritt und die Wiederholungs-Wahrscheinlichkeit über die nächsten 10 Jahre bei mindestens 60% liegt oder wenn ein spezifisches Epilepsie-Syndrom diagnostiziert wird ⁷. Zur Voraussage der Anfallswahrscheinlichkeit über längere Zeiträume können dabei Prognose-Modelle, wie beispielsweise das auf der MESS-Studie basierende Modell von Kim et al., herangezogen werden ⁸.

Der Begriff „Anfälle“ bezeichnet hier und im Folgenden epileptische Anfälle. Dabei handelt es sich um vorübergehende, synchrone Übererregungen von Nervenzellen (Neuronen) im Gehirn, deren Symptome je nach Lokalisation und Ausbreitungsmuster, von Absencen und subtilen Myoklonien bis hin zu, häufig dramatisch imponierenden, generalisierten tonisch-klonischen Anfällen reichen können ⁷. Je nach topografischem Ursprung dieser Übererregungen können Anfallstypen in generalisierte (mit Beginn in beiden Hirnhälften) und fokale (mit Beginn in einer Hirnhälfte) Anfälle unterteilt werden ⁹. Man unterscheidet außerdem sekundär generalisierte (mit fokalem Beginn und Generalisierung im Verlauf) Anfälle und solche unbekanntem Ursprungs ⁹.

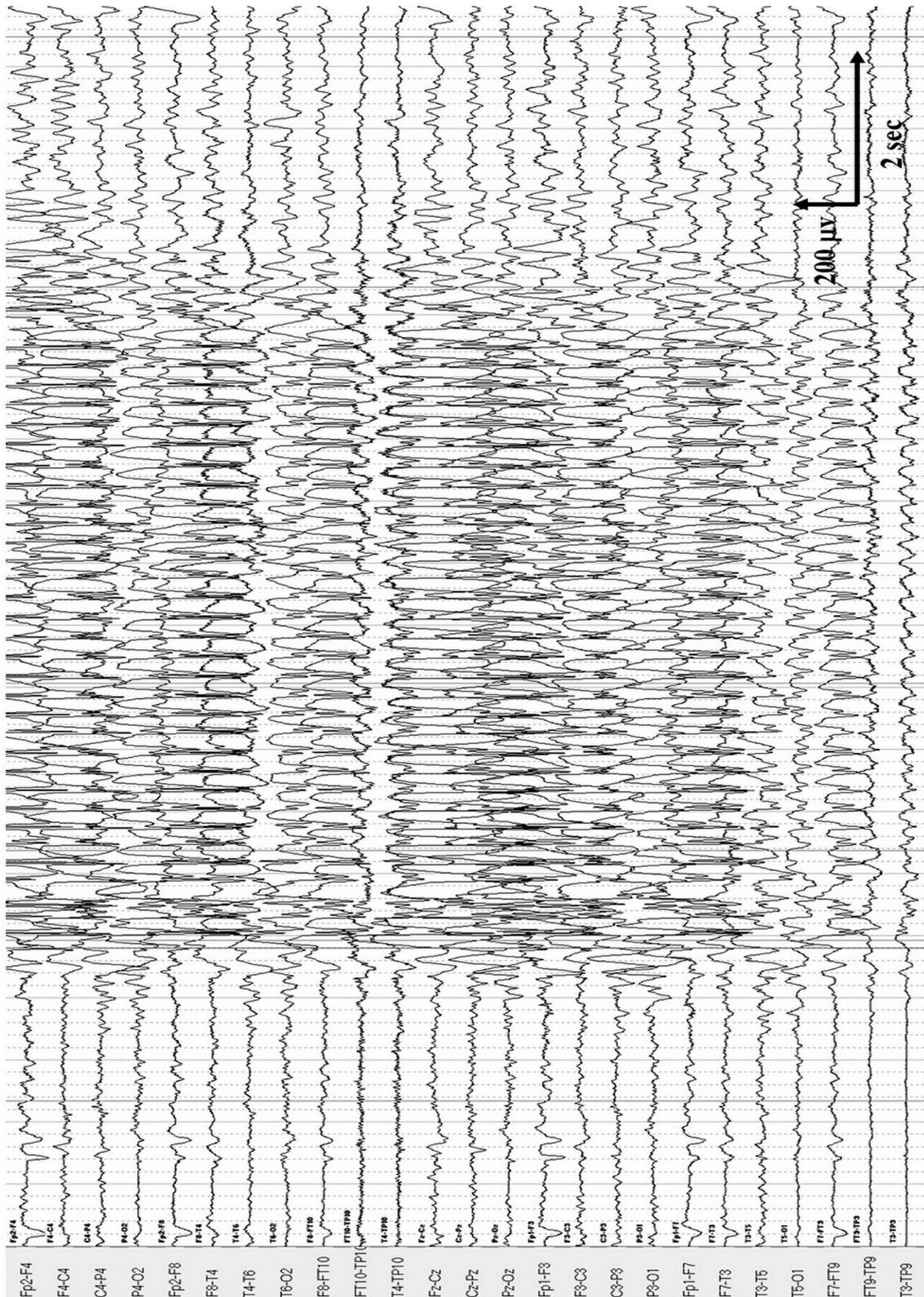


Abbildung 1: EEG bei einem generalisierten epileptischen Anfall

Es handelt sich dabei um eine typische Absence bei einem 12-jährigen Jungen. Abkürzungen: EEG – Elektroenzephalographie. Grafik aus Hirsch et al. – ILAE definition of the Idiopathic Generalized Epilepsy Syndromes: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions ¹⁰. Es wurden keine Veränderungen vorgenommen. Verwendung unter Creative-Commons-Lizenz CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Die generalisierten Epilepsien, die im Zentrum dieser Arbeit stehen, zeichnen sich also durch Anfälle mit Ursprung in beiden Hirnhälften aus. Dabei kann es zu tonisch-klonischen, myoklonischen, tonischen oder atonischen Anfallssemiologien oder zu Absencen (siehe Abbildung 1) kommen, wobei charakteristische Elektroenzephalographie- (EEG-)Muster im Anfall, wie zum Beispiel die Spike-wave-Komplexe (SW-Komplexe, siehe Abbildung 2), oder auch im anfallsfreien Intervall die Diagnose unterstützen können^{9,11}.

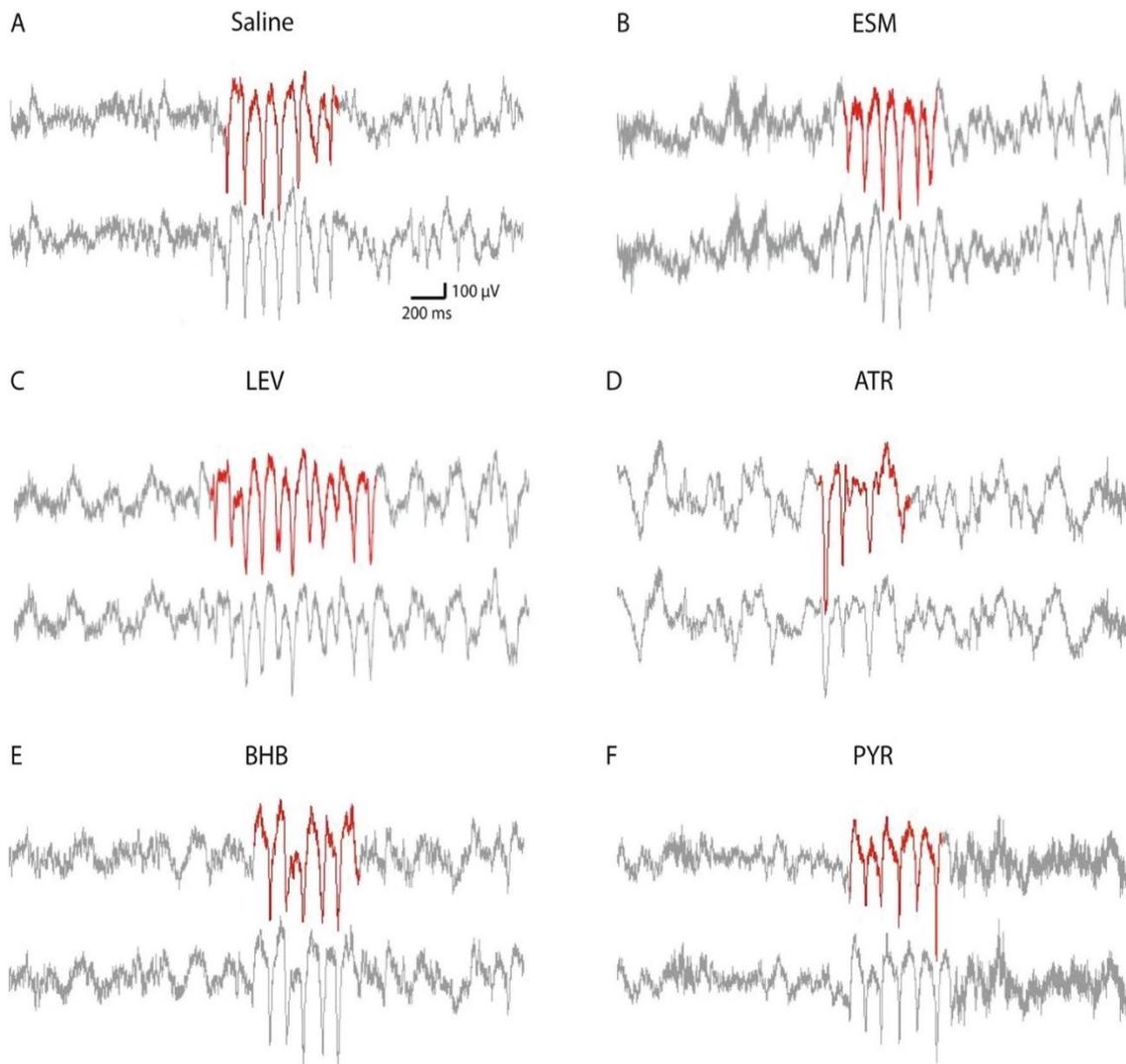


Abbildung 2: Beispiele für SW-Komplexe im EEG

SW-Komplexe (rot markiert) im EEG unter Applikation von Kochsalzlösung und unterschiedlicher Medikamente. Die obere Ableitung stellt dabei die Aktivität im rechten und die untere Ableitung im linken frontalen Kortex dar. Abkürzungen: ATR – Atropin, BHB – Beta-Hydroxybutyrat, EEG – Elektroenzephalographie, ESM – Ethosuximid, LEV – Levetiracetam, PYR – Pyruvat, SW-Komplexe – Spike-wave-Komplexe. Grafik aus Jin et al. – Response of spike-wave discharges in aged APP/PS1 Alzheimer model mice to antiepileptic, metabolic and cholinergic drugs¹². Es wurden keine Veränderungen vorgenommen. Verwendung unter Creative-Commons-Lizenz CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Anhand der präsentierten Anfallstypen, sowie gegebenenfalls zusätzlicher Bildgebung, klinischer (Video-)Beobachtung oder in Kombination mit einem EEG kann zumeist auf den vorliegenden Epilepsietyp geschlossen und in der Folge gegebenenfalls ein spezifisches Epilepsie-Syndrom diagnostiziert werden ¹³⁻¹⁵. Schnittbildgebung in der Epilepsie-Diagnostik findet mittels Magnetresonanztomographie (MRT, siehe Abbildung 3) oder Computertomographie (CT) statt, teils kommen aber auch spezielle MRT-Verfahren oder Radionuklid-Bildgebung zum Einsatz, zum Beispiel in Form von Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ¹⁶. Die frühzeitige und korrekte Diagnose einer Epilepsie-Erkrankung, des vorliegenden Syndroms und möglicher auslösender Läsionen oder Grunderkrankungen haben einen entscheidenden Einfluss auf die Behandlung und Prognose betroffener Patienten ^{17,18}.

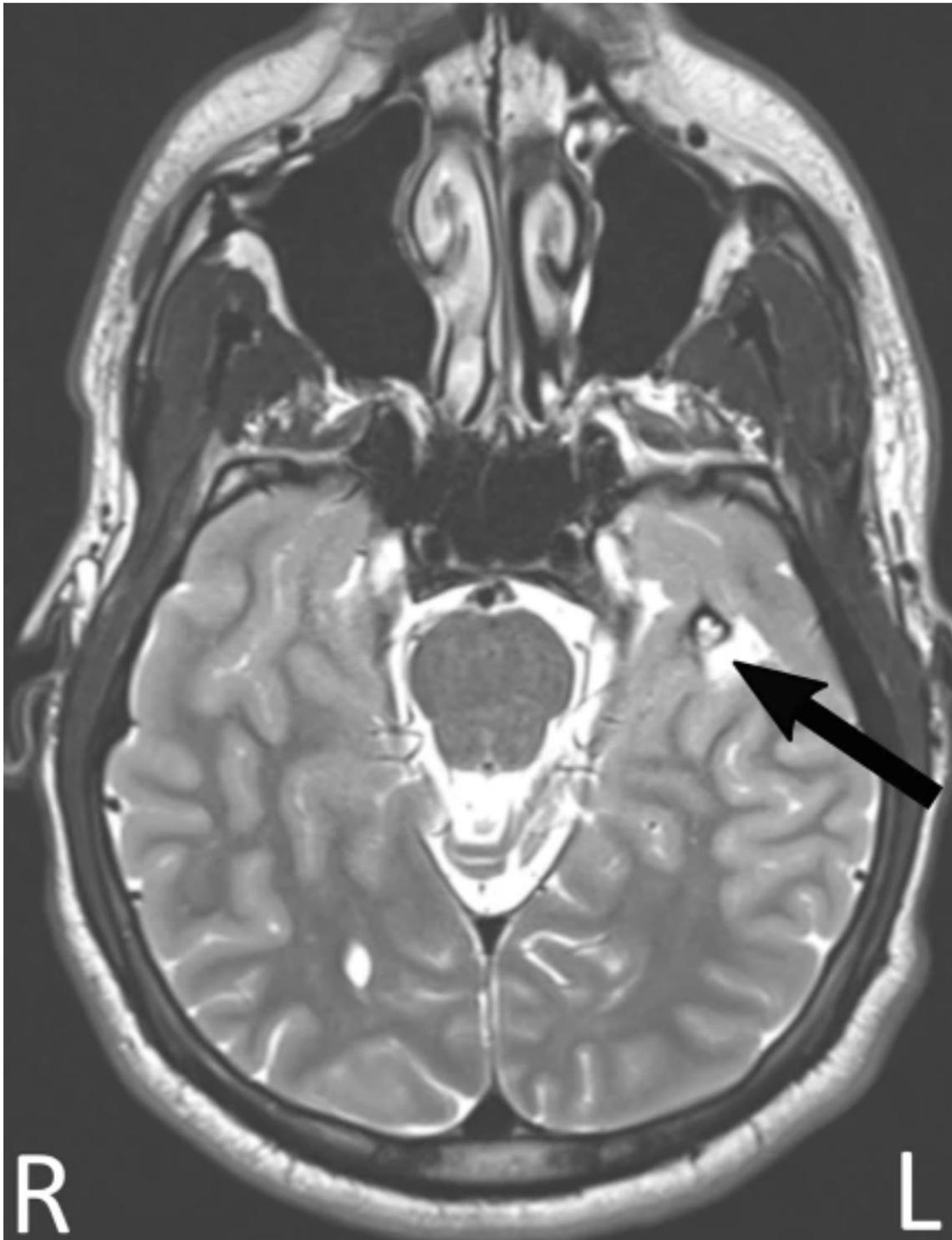


Abbildung 3: MRT mit potentiell epileptogenem Herd

Es handelt sich um ein strukturelles MRT in T2-Wichtung und axialer Schnittführung. Markiert ist ein linkstemporal gelegenes Kavernom, das als epileptogener Herd in Frage kommt. Abkürzungen: MRT – Magnetresonanztomographie. Grafik aus Ilyas-Feldmann et al. – Bildgebung in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik ¹⁹. Es wurden keine Veränderungen vorgenommen. Verwendung unter Creative-Commons-Lizenz CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Genetisch generalisierte Epilepsien (Genetic generalized epilepsies, GGE) stellen eine Gruppe der generalisierten Epilepsien dar, unter die vier Untergruppen fallen: Die idiopathisch generalisierten Epilepsien (Idiopathic generalized epilepsies, IGE), Entwicklungs- und epileptische Enzephalopathien (Developmental and epileptic encephalopathies, DEE), genetische Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus (Generalized epilepsy with febrile seizures plus, GEFS+) und Patienten, die Absencen, Myoklonien, tonisch-klonische Anfälle, myoklonisch-tonisch-klonische Anfälle mit generalisierten SW-Komplexen von 2,5-5,5 Hz, oder eine Kombination dieser Anfallstypen aufweisen ¹⁰. GGE machen etwa 20% aller Epilepsie-Erkrankungen aus und stellen die häufigste Form genetisch bedingter Epilepsien dar ^{20,21}.

Für GGE werden überwiegend genetische Ursachen vermutet ²². Die Bezeichnung rührt allerdings in vielen Fällen auch daher, dass keine anderweitige Ursache als genetische Disposition vermutet oder nachgewiesen werden kann, wobei spezifische, verantwortliche Gene nicht zwingenderweise bekannt sein müssen ⁹. Ihre Vererbungsmuster sind komplex, wobei angenommen wird, dass sowohl genetische Variationen an unterschiedlichen Loci als auch Umwelteinflüsse Entwicklung und Ausprägungsgrad der Erkrankung beeinflussen können ²³⁻²⁵. Obwohl GGE generell eine hohe Erbllichkeit aufweisen, bleiben die Fortschritte in der genetischen Erforschung von GGE bislang hinter denen bei anderen Epilepsie-Formen zurück ^{5,26}.

Epilepsien beeinträchtigen Patienten und ihre Angehörigen im Alltag und stellen sie vor eine Vielzahl von Problemen und Herausforderungen. Zum einen leiden die Betroffenen häufig unter den psychosozialen Folgen der Erkrankung, wie zum Beispiel Ausgrenzung, der Angst vor dem nächsten Anfall oder in manchen Fällen der Notwendigkeit zum Verzicht auf bestimmte Aktivitäten des täglichen Lebens, die im Falle eines Anfalls mit nicht vertretbaren Risiken verbunden wären, wie der Teilnahme am Straßenverkehr, dem Schwimmen oder dem Ausüben bestimmter Berufe ^{27,28}. Bereits dieser Verzicht auf Alltagsaktivitäten wirkt sich negativ auf die psychische Gesundheit und auf die empfundene Lebensqualität der Patienten aus ²⁹. Zudem ist Epilepsie mit zahlreichen möglichen Komorbiditäten, häufig psychiatrischer Natur, wie zum Beispiel Depressionen oder Angststörungen, assoziiert ²⁷. Aber auch aus rein

somatischer Perspektive müssen Erkrankte oft mit erheblichen Einschränkungen leben: Infolge der Anfälle tragen Patienten mit symptomatischen Epilepsie-Erkrankungen ein dauerhaft erhöhtes Risiko für das Auftreten von Verletzungen, Behinderungen oder einen früheren Tod, der zum Beispiel im Rahmen eines Status Epilepticus oder eines SUDEP (Sudden unexpected death in epilepsy) eintreten kann ^{3,30-32}. Auch bei adäquater Behandlung mit Anfallssuppressiva (Anti-seizure medication, ASM) weisen diese, selbst bei gutem Ansprechen im Sinne einer Anfallsfreiheit, häufig Nebenwirkungen auf, welche die Lebensqualität ebenfalls erheblich beeinträchtigen können ^{27,28,33}. Häufige Nebenwirkungen von ASM umfassen, je nach Substanz, zum Beispiel Konzentrationsschwierigkeiten, Fatigue, Depressionen, Gewichtszunahme, Magen-Darm-Beschwerden, Teratogenität und zahlreiche weitere und treten insbesondere bei Poly-Pharmakotherapie, also der gleichzeitigen Behandlung mit mehreren ASM auf ³³⁻³⁵.

1.1.2 Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP), Genomweite Assoziationsstudien (GWAS) und polygene Risikoscores (PRS)

Die genetischen Normvarianten, die als Ursachen für GGE vermutet werden oder feststehen, sind vor allem Polymorphismen, das heißt Allele, die vom Referenzgenom einer Population abweichen, jedoch trotzdem in mehreren Individuen der Population anzutreffen sind ²³. Betrifft ein solcher Polymorphismus ein einzelnes Nukleotid und kommt in mindestens 1% der Population vor, so spricht man von einem Einzelnukleotid-Polymorphismus (Single nucleotide polymorphism, SNP, siehe Abbildung 4) ³⁶. SNP stellen die einfachste und häufigste Form genetischer Variationen beim Menschen dar ^{37,38}. Sie können die Biosynthese oder die Aminosäuresequenzen gebildeter Proteine beeinflussen, sind in vielen Fällen jedoch auch völlig funktionslos und erfüllen in der medizinischen Forschung insbesondere eine wichtige Rolle als genetische Marker ³⁹.

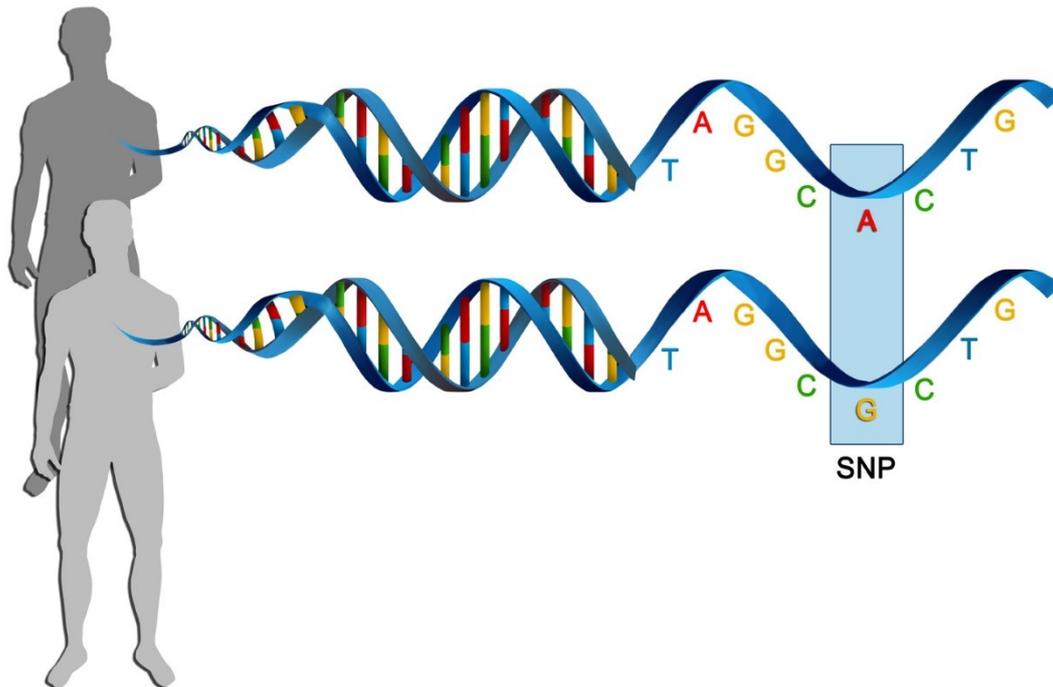


Abbildung 4: Schematische Darstellung eines SNP

Das Genom einer der beiden Personen repräsentiert dabei das Referenzgenom in der gegebenen Population, von dem sich das Genom der zweiten Person durch ein einzelnes Nucleotid unterscheidet. Man spricht von einem Einzelnucleotid-Polymorphismus. Abkürzungen: SNP – Einzelnucleotid-Polymorphismus (Single nucleotide polymorphism). Grafik aus Pereira et al. – Gene-Environment Interplay in the Social Sciences ⁴⁰. Es wurden keine Veränderungen vorgenommen. Verwendung unter Creative-Commons-Lizenz CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Genomweite Assoziationsstudien (Genome-wide association studies, GWAS) sind Untersuchungen mit großen Stichproben, im Zuge derer das Genom zahlreicher Patienten auf gemeinsame Variationen, zumeist in Form von SNP, untersucht wird, die statistisch mit bekannten Pathomechanismen oder dem generellen Auftreten einer Krankheit in Zusammenhang gebracht werden und somit als genetische Risikofaktoren für diese Erkrankungen in Frage kommen (siehe Abbildung 5) ^{37,41}. Somit ermöglichen die Datenanalysen aus GWAS das Erkennen von Zusammenhängen zwischen dem Vorliegen genetischer Variationen und der Entwicklung bestimmter Eigenschaften oder Erkrankungen und teils auch deren Auftretenswahrscheinlichkeiten (beziehungsweise Erkrankungsrisiken), Vererbbarkeiten und zugrundeliegenden biologischen Mechanismen ⁴¹. GWAS und die durch sie ermittelten genetischen Varianten bilden die Grundlage für die Berechnung polygener Risikoscores ⁴¹.

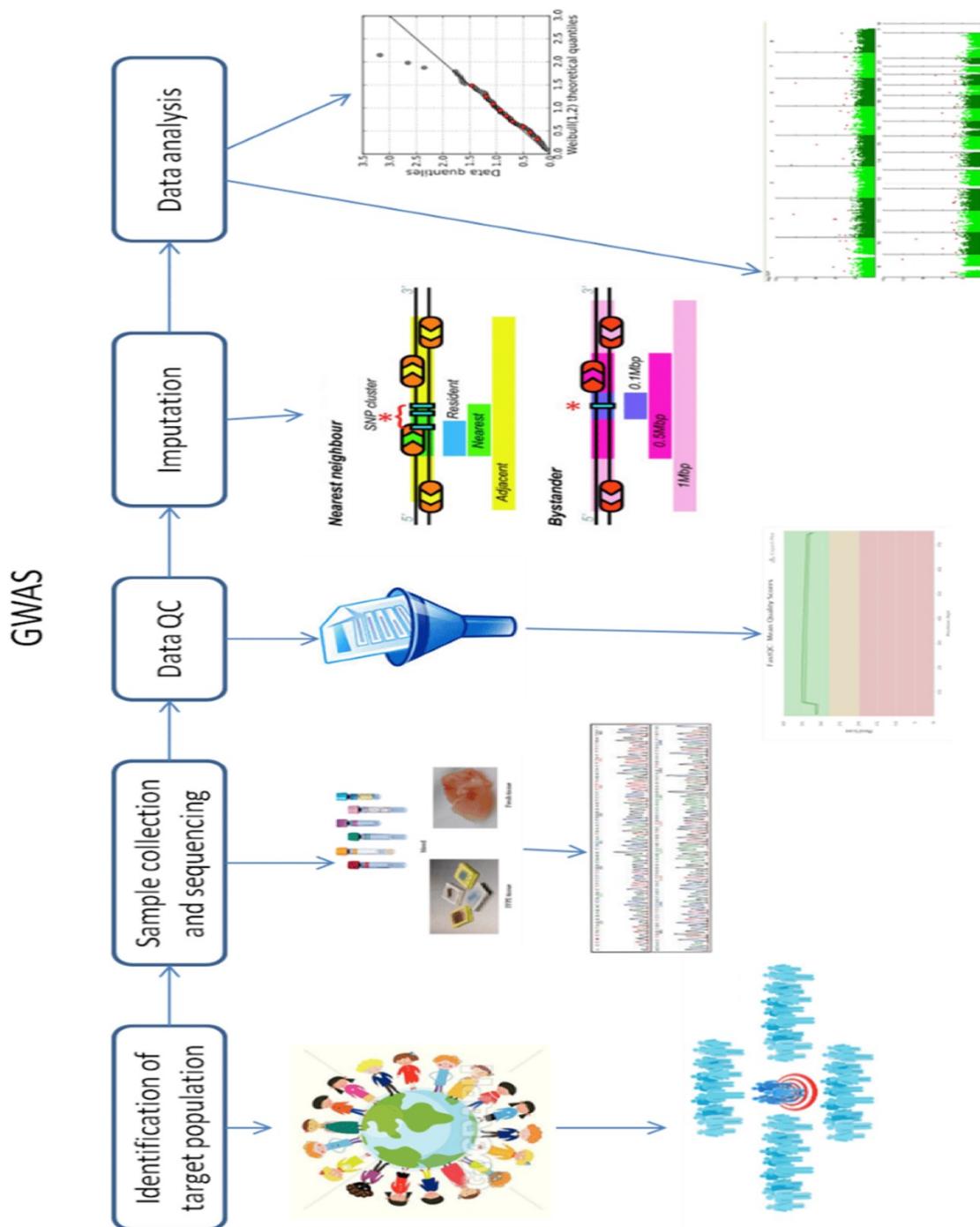


Abbildung 5: Entstehungsprozess von GWAS-Analysen

Schematische Darstellung der Entstehung von GWAS. Zunächst wird die zu untersuchende Zielpopulation festgelegt. Im zweiten Schritt werden Proben gesammelt und sequenziert. Die so gewonnenen Daten werden daraufhin einer Qualitätskontrolle unterzogen. Im Anschluss werden fehlende Daten durch Imputation ausgeglichen. Zuletzt können die aufbereiteten genetischen Daten dann für weiterführende Analysen, wie beispielsweise der Berechnung von PRS, verwendet werden. Abkürzungen: GWAS – Genomweite Assoziationsstudie, PRS – Polygener Risikoscore, QC – Qualitätskontrolle (Quality control). Grafik aus Jurj et al. – Critical Analysis of Genome-Wide Association Studies: Triple Negative Breast Cancer Quae Exempli Causa ⁴². Es wurden keine Veränderungen vorgenommen. Verwendung unter Creative-Commons-Lizenz CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Bei polygenen Risikoscores (Polygenic risk scores, PRS) handelt es sich um Risiko-Scores, die spezifisch für bestimmte Krankheiten berechnet werden. Die Kalkulation erfolgt dabei durch Erfassung, Gewichtung nach Effektgröße und anschließendem Aufaddieren aller in einem Patienten individuell vorliegenden und für die jeweilige Krankheit relevanten SNP, die einzeln betrachtet meist nur eine geringe Effektstärke aufweisen, bei gesammelter Betrachtung jedoch aussagekräftig sein können ^{43,44}. Somit werden in PRS Informationen über zahlreiche, möglicherweise zum Krankheitsbild beitragende Genloci des Patienten integriert. Da das Ergebnis als numerischer Wert abgebildet werden kann, erhält man so für den jeweiligen Patienten eine Zahl, die dessen individuelle genetische Voraussetzungen in Bezug auf eine Krankheit trotz der unterschiedlichen Lokalisation und Effektstärke der beteiligten SNP prägnant darstellen kann. Das Vorliegen bestimmter genetischer Variationen kann die Anfälligkeit für bestimmte Krankheiten, einschließlich Epilepsien, entscheidend beeinflussen ^{45,46}. Daher können PRS bei der Erkennung solcher Krankheitsrisiken von erheblichem Vorteil sein und einen umfassenderen Blick auf Patienten ermöglichen ^{47,48}.

Mögliche Einschränkungen in Aussagekraft und Einsatz von PRS bestehen jedoch zum Beispiel dadurch, dass für die meisten Krankheiten noch nicht alle relevanten SNP identifiziert und die Effektgrößen der einzelnen SNP oft noch nicht genau genug bekannt sind, um eine optimale Wichtung zu ermöglichen ⁴³. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass sich die prädiktive Aussagekraft von PRS mit der Anzahl der zugrundeliegenden SNP erhöht ⁴⁹⁻⁵¹. Auch im Hinblick auf wissenschaftliche Validierungsprozesse und Sensibilisierung von Patienten und Behandlern hinsichtlich der Verlässlichkeit und Aussagekraft von PRS sind vor einer möglichen großflächigen Implementierung in der medizinischen Praxis noch zahlreiche Hürden zu nehmen ⁴⁷.

1.2 Stand der Forschung

1.2.1 Genetische Diagnostik bei Epilepsie

Obwohl die genaue Ätiologie für die meisten Formen von GGE noch nicht abschließend geklärt ist, deuten viele Faktoren, wie zum Beispiel die Erkrankungsrate von 8% unter Geschwistern von Erkrankten oder die Konkordanz von 76% bei eineiigen Zwillingen, auf eine überwiegend genetische Genese der Erkrankungen hin ²². Für schwere Epilepsie-Erkrankungen sind bislang bereits über 100 assoziierte Gene identifiziert worden, wobei es sich dabei sowohl um vereinzelte de novo Variationen als auch um Deletionen größerer Genabschnitte handelt, die das Erkrankungsrisiko bis zu einem Faktor von 7 erhöhen können ^{21,26,52-54}.

Monogenetisch bedingte Epilepsien verlaufen typischerweise schwerwiegender und Mutationen eines jeweils einzigen Gens bedingen über die Hälfte der Epilepsien, die in Verbindung mit neurologischen Entwicklungsstörungen auftreten ^{52,55,56}. Häufig liegen bei monogenetischen Epilepsien auch Komorbiditäten, wie Autismus-Spektrum-Erkrankungen oder Migräne vor ^{57,58}. Monogenetische Epilepsien sind überdurchschnittlich häufig pharmakoresistent, erlauben also häufig auch unter adäquater Pharmakotherapie keine dauerhafte Anfallsfreiheit ^{59,60}. Es wird außerdem davon ausgegangen, dass für etwa 33% der genetisch bedingten Epilepsien Patienten von spezifischen Therapiekonzepten auf Basis bekannter zugrundeliegender, meist monogenetischer, Mutationen, wie zum Beispiel der ketogenen Ernährung beim GLUT1-Defizienz-Syndrom oder der Hemmung des mTOR-Signalwegs bei Tuberöser Sklerose profitieren könnten ⁶¹⁻⁶³.

Es wird jedoch angenommen, dass generalisierte Epilepsien insgesamt nur selten monogenetisch, sondern in der überwiegenden Zahl der Fälle durch das Zusammenspiel von Polymorphismen in unterschiedlichen Genen verursacht werden ²³. Diese Annahme wird unter anderem dadurch unterstützt, dass erstgradige Verwandte von Patienten mit nicht monogenetisch bedingter generalisierter Epilepsie bis zum Alter von 20 Jahren ein bis zu achtfach höheres relatives Risiko im Vergleich zur Normalbevölkerung aufweisen, ebenfalls an

Epilepsie zu erkranken^{64,65}. Ein weiteres Argument für diese Annahme liefert die so genannte „Common disease-common variant“-Hypothese: Diese besagt, dass Genvariationen, die für die Entstehung einer häufigen komplexen Erkrankung verantwortlich sind, typischerweise von geringer Effektstärke sein müssen, da sich die entsprechende Krankheit in der betreffenden Population sonst extrem häufig manifestieren würde und, dass mehrere SNP an der Entstehung der Erkrankung beteiligt sein müssen, damit die Erkrankung trotz der geringen Effektstärke der einzelnen SNP vererbt und symptomatisch wird³⁷.

Das Vorliegen eines einzelnen SNP ist also selten der alleinige Auslöser für das Auftreten von GGE, sondern typischerweise das individuelle Auftreten und Zusammenspiel zahlreicher unterschiedlicher genetischer Varianten^{22,66}. Darüber hinaus sind Variationen mit geringer Effektstärke häufig nicht nur Risikofaktoren für GGE, sondern fungieren gleichzeitig auch als Risikofaktoren für andere neuropsychiatrische Krankheitsbilder, wie zum Beispiel Autismus-Spektrum-Erkrankungen oder Schizophrenie²². Da an der Krankheitsentstehung also meist mehrere verschiedene SNP beteiligt sind, sollte in der Beurteilung des Genotyps eines Patienten eine möglichst breite und umfassende Betrachtung möglicher Variationen angestrebt werden. Zu diesem Zweck erscheint es daher sinnvoll, eine möglichst große Anzahl relevanter SNP in die Betrachtung mit einzubeziehen. PRS haben das Potential, eine solche Perspektive zu eröffnen.

Einige Epilepsie-Syndrome entstehen durch seltene Einzel-Varianten mit hoher Penetranz, wie zum Beispiel das Glucosetransporter-Defizienz-Syndrom (GLUT1-DS), das durch das SLC2A1-Gen ausgelöst wird, welches für den im Hirnstoffwechsel entscheidenden Glucosetransporter GLUT-1 kodiert⁶⁷. Für solche monogenetischen Erkrankungen kommen genetische Tests in der Diagnostik bereits zur Anwendung⁶⁸. Für die, insgesamt häufigeren, komplexen GGE-Erkrankungen, die durch zahlreiche minderpenetrante Variationen ausgelöst werden, konnten sich routinemäßige genetische Tests jedoch bislang nicht etablieren^{22,66}.

1.2.2 Polygene Risikoscores in der Forschung

Wie die Bezeichnung „Risikoscores“ bereits andeutet, ist der gemeinsame Nenner der meisten PRS die Fähigkeit, Voraussagen über die Erkrankungsrisiken für die jeweils zugehörigen Krankheitsbilder zu machen: Besonders in nicht-neuropsychiatrischen Erkrankungen, wie zum Beispiel Typ-2-Diabetes Mellitus, Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder verschiedenen Krebsformen, wurde dieses Potential der PRS in den vergangenen Jahren bereits unter Beweis gestellt ⁴³. Entsprechende Studien verwendeten zum Beispiel einen PRS zur Struktur des linken Herz-Ventrikels zur Prädiktion des Risikos für ein Herzversagen und korrelierten einen PRS zur genetisch bedingten Albuminurie mit dem Auftreten von arterieller Hypertension ^{69,70}. Eine Studie bezüglich eines PRS zur Risiko-Stratifizierung für Brustkrebs wies nach, dass Patientinnen, deren PRS-Wert im obersten Prozent des Scores liegt, ein um den Faktor 2,78 erhöhtes Risiko für einen nicht-Östrogen-Rezeptor-abhängigen und ein um den Faktor 4,37 vermehrtes Risiko für einen Östrogen-Rezeptor-abhängigen Brustkrebs haben ⁵¹. Gleichzeitig zeigte sich, dass Patientinnen mit Score-Werten im untersten Prozentbereich ein um den Faktor 0,16 verringertes Risiko für einen nicht-Östrogen-Rezeptor-abhängigen und ein um den Faktor 0,27 reduziertes Risiko für einen Östrogen-Rezeptor-abhängigen Brustkrebs im Vergleich zum mittleren Quintil tragen ⁵¹. Darüber hinaus gibt es Anzeichen dafür, dass die häufigen Risikogene mit niedriger Penetranz, die den meisten PRS zugrunde liegen, teils auch die phänotypische Ausbildung anderer, hochpenetranter Risikogene beeinflussen und somit indirekt auch Aufschluss über deren mögliche Auswirkungen geben können ⁴³. Eine Studie bei Mamma-Karzinomen und Ovarial-Karzinomen zeigte, dass die PRS auf Basis von SNP mit geringen Effektstärken auch Rückschlüsse auf das Erkrankungsrisiko durch die hochpenetranter Risikogene BRCA1 und BRCA2 zuließen und somit möglicherweise auch als Tool in der Risiko-Stratifizierung solcher Risikogene mit hoher Effektstärke fungieren könnten ⁷¹.

Auch in die Welt der kommerziellen, privaten Anbieter medizinischer Dienstleistungen hat die Anwendung von PRS zur Vorhersage von Erkrankungsrisiken bereits Einzug gehalten: So bietet zum Beispiel die US-

amerikanische Biotech-Firma *23andMe* ein PRS-Scoring auf das Risiko für Typ-2-Diabetes Mellitus direkt für private Endverbraucher an. In ähnlicher Weise werden PRS-basierte Tests über das Brustkrebs-Risiko von den, ebenfalls US-amerikanischen, Firmen *Myriad Genetics* und *Ambry Genetics* angeboten.

Für einige PRS wurde jedoch auch ein möglicher Informationsgewinn über die Abschätzung des Erkrankungsrisikos hinaus gezeigt. So wies zum Beispiel eine Studie zu einem PRS für die Parkinson-Krankheit nicht nur einen Zusammenhang (und damit eine mögliche Prädiktionsfähigkeit) mit dem Krankheitsstatus, sondern auch mit dem Erkrankungsalter nach ⁷². Im Zuge der COVID-19-Pandemie konnte ein PRS von Horowitz et al. schwere Verläufe voraussagen und somit als potentielle Entscheidungshilfe bei der Priorisierung von Patienten für die, anfänglich noch nicht flächendeckend verfügbaren, Impfstoffe und Antikörpertherapien fungieren ^{47,73}. In einer anderen Arbeit zeigten Choi et al., dass Patienten mit einem hohen PRS für Depressionen nicht nur häufiger erkrankten, sondern auch in einem höheren Maße von sportlicher Aktivität zur Vorbeugung erneuter Episoden profitierten ⁷⁴. Solche Erkenntnisse können als Hinweis auf Anwendungsmöglichkeiten in der Diagnostik oder in der Entscheidung über Therapieansätze und die Aufnahme in Präventions- und Screening-Programme gewertet werden ^{47,48}. So zeichnen sich zunehmend mögliche Wege von PRS hin zu klinischen Anwendungsbereichen ab.

Auch im Bereich der Pharmakotherapie könnten PRS in Zukunft potentiell wertvolle Beiträge leisten: Eine Studie zum Brugada-Syndrom (Repolarisationsstörung der Herzmuskelzellen) und zu EKG-Veränderungen als unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) bei der Anwendung von Natrium-Kanal-Blockern zeigte beispielsweise, dass PRS Verlängerungen der PR- und der QRS-Zeit im EKG durch den Natrium-Kanal-Blocker Ajmalin voraussagen konnten ⁷⁵. In Kombination mit zusätzlichen Informationen, wie EKG ohne Ajmalin-Gabe und Familienanamnese, ermöglichten sie noch präzisere Voraussagen zur Gefahr von EKG-Veränderungen unter Ajmalin-Therapie ⁷⁵. Für einen PRS zur Koronaren Herzkrankheit (KHK) wurde belegt, dass die absolute Risikoreduktion durch Gabe von Statinen in der Patientengruppe mit hohem PRS mit 3,6% deutlich besser war, also die Risikoreduktion von 1,6% in den anderen Patientengruppen ⁷⁶. Hier zeichnet sich ein weiterer, vielversprechender

Anwendungsbereich für PRS ab: die Unterstützung der Auswahl einer für den Patienten optimalen Pharmakotherapie auf Basis seiner individuellen genetischen Voraussetzungen.

1.2.3 Pharmakogenetik und personalisierte Medizin

Das menschliche Genom hat einen erheblichen Einfluss auf die Wirksamkeit von Medikamenten, da es die Expression von Proteinen steuert, mit denen diese interagieren. Darunter fallen direkte Ansatzpunkte ihrer jeweiligen Wirkmechanismen (Drug targets), wie zum Beispiel Oberflächenrezeptoren, Ionenkanäle oder intrazelluläre Botenstoffe, aber auch Enzyme, die an ihrer Metabolisierung beteiligt sind, wie zum Beispiel Cytochrome, so dass die Entwicklung neuer Präparate heutzutage teilweise bereits von vornherein auf die entsprechenden Risikogene abzielt ⁷⁷. Auch die enzymatische Aktivierung von Prodrugs ist durch genetische Polymorphismen beeinflussbar ⁷⁸. Die Ausbildung von unerwünschten Nebenwirkungen unterliegt ebenfalls dem Einfluss der Gene. So wurde zum Beispiel beim Vorliegen des Humanen Leukozyten-Antigen- (HLA-) Allels B*57:01 ein klarer Zusammenhang einer erhöhten Anfälligkeit mit dem Auftreten von Nebenwirkungen bei einer Therapie mit dem HIV-Medikament Abacavir (nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor) nachgewiesen, so dass vor der Gabe dieses Präparats heute routinemäßig eine HLA-Genotypisierung durchgeführt und es bei Vorliegen der Mutation grundsätzlich nicht verschrieben wird ⁷⁷. Dieses Prinzip der Genotypisierung vor Therapiebeginn ist auch auf weitere Medikamente, wie zum Beispiel Carbamazepin, übertragbar.

Aufgrund des Zusammenspiels zwischen genetischen Voraussetzungen von Patienten und der Wirksamkeit von Medikamenten können PRS, welche diese Voraussetzungen integrieren, schon vor Therapiebeginn Informationen über anzunehmende Gegebenheiten und Mechanismen eines Patienten auf molekularer Ebene geben und damit Voraussagen über Faktoren, wie Pharmakokinetik und Verträglichkeit bestimmter Medikamente, für individuelle Patienten zulassen ⁷⁹. Perspektivisch ließe sich somit beispielsweise die Zeit zur Findung der bestgeeigneten Medikation und der optimalen Dosierung verkürzen,

der Behandlungseffekt vergrößern, unerwünschte Nebenwirkungen reduzieren und idealerweise auch die Wirtschaftlichkeit verbessern ^{43,47,77,80-82}. In manchen Fällen kann das Wissen über genetische Eigenschaften von Patienten sogar die direkte Beeinflussung oder Umkehr der Pathophysiologie bestimmter Krankheiten ermöglichen ⁸³. Diese Art der Therapieoptimierung anhand individueller, hier genetischer, Voraussetzungen wird als personalisierte Medizin bezeichnet.

ASM werden im klinischen Alltag bislang meist anhand von Alter, Geschlecht, Komorbiditäten, Epilepsie-Syndrom, Anfallstyp und möglichen Wechsel- oder Nebenwirkungen ausgewählt ⁸⁴. Der Nachweis möglicher Zusammenhänge zwischen GGE-PRS-Werten und phänotypischen Eigenschaften, wie der Pharmakoresistenz, könnten den Weg hin zu einem Tool zur verfeinerten Auswahl geeigneter ASM im Sinne der personalisierten Medizin eröffnen ^{79,85,86}. Da bislang etwa ein Drittel aller Epilepsie-Erkrankungen therapieresistent verlaufen, könnte eine derartige Methodik einen wertvollen Beitrag zur Verbesserung der antiepileptischen Therapie insgesamt leisten ⁵. Somit hätte das Gebiet der Epilepsie-Behandlung das Potential, nach dem der Krebs-Therapie zu einem der ersten zu werden, in dem sich derartige Therapieansätze etablieren ^{79,87}.

1.2.4 GWAS und PRS-Studien zur GGE

GWAS haben verschiedene gemeinsame Genvarianten aufgedeckt, die das Risiko für die Entwicklung von Epilepsie erhöhen. So wurden 2018 im Zuge der bis dahin größten GWAS zur Epilepsie 16, davon 11 neu entdeckte, Genloci identifiziert, für die ein signifikanter Zusammenhang mit der Entwicklung von Epilepsie nachgewiesen wurde ²⁶. Die Autoren zeigten zusätzlich Assoziationen für 13 der 24 bekannten pharmakologischen Targets auf. Außerdem folgerten sie für mehrere der relevanten Gene ein Potential, eine Rolle in der Entwicklung neuer ASM zu spielen und erkannten Hinweise auf Pharmaka, die sich aufgrund ihrer Targets für den Einsatz in der humanen Epilepsitherapie eignen könnten.

Auf Basis dieser GWAS und unter Berücksichtigung von 50.000 – 60.000 SNP wurden im Folgejahr (2019) durch Leu et al. die jeweils ersten PRS zu Fokaler Epilepsie (FE) und GGE berechnet ⁶⁶. Im Rahmen dieser zweiten Studie zeigte sich, dass GGE-Erkrankungen in der Gruppe der 0,5% Patienten mit dem höchsten PRS in ähnlichem Maße wie bei bekannten Einzelmutationen mit großer Effektstärke gehäuft vorkamen, sowie dass der GGE-PRS bei GGE-Patienten im Vergleich zu FE-Patienten und zur Allgemeinbevölkerung signifikant erhöht war. Dies weist auf eine prädiktive Fähigkeit des GGE-PRS im Hinblick auf Krankheitsstatus und diagnostische Trennung von FE und GGE hin, die es unter anderem ermöglicht, Gesunde von Menschen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von GGE zu unterscheiden ⁴⁶. Die Autoren schlossen darüber hinaus, dass die beiden PRS perspektivisch als klinische Tools, zum Beispiel in der personalisierten Therapie, einsetzbar sein könnten: So könnte die Prädiktionsfähigkeit über das individuelle Erkrankungsrisiko hinaus beispielsweise einen früheren Therapiebeginn ermöglichen, wodurch sich das Risiko für das Auftreten weiterer Anfälle reduzieren ließe ⁸. Da die Anwendung GGE-spezifischer ASM bei FE-Patienten den Krankheitsverlauf negativ beeinflussen oder, zum Beispiel im Falle von Valproat-Gabe bei FE, eine Enzephalopathie auslösen kann, wäre ein PRS als zusätzlicher Marker für die Unterscheidung der beiden Krankheitsbilder ein nützlicher Beitrag zur Auswahl einer optimierten Therapie ⁸⁸.

In einer Studie zum Zusammenhang von GGE-PRS und Verbreitung bestimmter phänotypischer Merkmale in der generellen Bevölkerung wurde nachgewiesen, dass ein hoher PRS auch für dieses, nicht anhand des Epilepsie-Krankheitsstatus rekrutierte, Kollektiv mit neuropsychiatrischen Eigenschaften assoziiert ist ⁸⁹. Dazu zählen beispielsweise der fehlenden Erwerb von Abschlüssen an Universitäten und anderen Hochschulen, das Vorliegen Neurotizismus-assoziierter Persönlichkeitsmerkmale und die Angabe, im Leben schon mindestens einmal geraucht zu haben. Analog dazu wurde in dieser Studie auch eine Korrelation zwischen hohem FE-PRS und Depressionen oder Angsterkrankungen in der Vorgeschichte gezeigt. Diese Ergebnisse lassen eine Pleiotropie, also die Auswirkung einzelner Gene auf mehrere unterschiedliche

phänotypische Eigenschaften, der an der Entstehung von GGE und FE beteiligten Gene vermuten⁹⁰.

1.3 Relevanz

Der bisherige Forschungsstand zu PRS im Allgemeinen und zum GGE-PRS im Speziellen legt ein Potential dieses Scores nahe, über das Erkrankungsrisiko hinaus auch Korrelationen mit weiteren phänotypischen Merkmalen bei GGE-Erkrankungen aufzuweisen. Derartige Eigenschaften des GGE-PRS könnten den Weg zur Anwendbarkeit bei klinischen Applikationen, wie Diagnostik, Prognostik und Therapieplanung in der Behandlung von GGE bereiten^{46,66}.

1.4 Zielsetzung und Forschungsfragen

Signifikante Unterschiede im Phänotyp der beiden in dieser Arbeit untersuchten Haupt-Kohorten mit jeweils extrem hohen, beziehungsweise extrem niedrigen PRS-Werten (siehe Kapitel 2.4) könnten das Vorliegen von Korrelationen zwischen GGE-PRS-Werten und phänotypischen Eigenschaften über das Erkrankungsrisiko hinaus belegen. Hieraus ergibt sich die folgende Hypothese:

Die beiden Haupt-Kohorten weisen einen signifikanten Unterschied hinsichtlich eines oder mehrerer der untersuchten phänotypischen Parameter auf.

Insbesondere werden hierbei die Parameter Erkrankungsalter (bestimmt anhand des Alters beim ersten Anfall), Erblichkeit (ermittelt anhand der Familienanamnese), Auftreten von Fieberkrämpfen, Auftreten pränataler oder perinataler Komplikationen (im Rahmen der Geburt des untersuchten Patienten), Diagnose spezifischer Epilepsie-Syndrome, Auftreten bestimmter Anfallstypen, Auftreten nicht-epileptischer psychogener Anfälle, psychiatrische Komorbiditäten, Befunde im EEG und in der Schnittbildgebung (craniale MRT und CT) sowie Pharmakoresistenz untersucht.

Der Nachweis dieser möglichen Unterschiede soll retrospektiv durch statistische Analyse und Vergleich der Häufigkeit des Auftretens der Parameter in den beiden Haupt-Kohorten erfolgen.

2 Methoden

2.1 Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive, multizentrische Kohortenstudie.

2.2 Ethikvotum

Ein Ethikvotum wurde von der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Goethe-Universität Frankfurt unter der Geschäftsnummer 19-523 eingeholt. Es bestanden keine berufsrechtlichen oder berufsethischen Bedenken und eine zustimmende Bewertung wurde erteilt. Auch die jeweiligen Ethikausschüsse aller Daten beitragenden Zentren haben der Durchführung der Untersuchung zugestimmt. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

2.3 Verwendete Definitionen von Krankheitsbildern und Begriffen

Zur Eingrenzung des Begriffs Epilepsie und der zugehörigen Epilepsiesyndrome wurden die aktuell empfohlenen Definitionen der *ILAE* verwendet ^{7,9,91}.

Der Begriff der Pharmakoresistenz (Pharmacoresistance) wurde anhand der Definition von Kwan et al. aus dem Jahr 2010 festgelegt ⁵⁹. Diese besagt, dass ein Epilepsiepatient als pharmakoresistent zu bezeichnen ist, wenn mittels zweier unterschiedlicher Mono- oder Kombinationspharmakotherapien, die adäquat ausgewählt, angewendet und vom Patienten toleriert waren, keine dauerhafte Anfallsfreiheit erreicht werden konnte. „Adäquat“ bedeutet hier, dass die angewendeten Medikamente in der jeweils empfohlenen Dosierung beim

entsprechenden Syndrom und über einen ausreichend langen Zeitraum angewendet wurden.

Die EEG-Befunde wurden anhand der Begriffsdefinitionen von Kane et al. von 2017 und der *American Clinical Neurophysiology Society* von 2021 beschrieben und interpretiert ^{92,93}.

2.4 Scoring

Bei dem untersuchten PRS handelt es sich um den GGE-PRS von Leu et al. aus dem Jahr 2019 ⁶⁶. Die Berechnung dieses GGE-PRS erfolgte auf Basis der GWAS von Abou-Khalil et al. aus dem Jahr 2018 ²⁶. Die GGE-PRS-Werte der einzelnen Patienten wurden unter Verwendung eines Signifikanzwerts von $p \leq 0,05$ mittels der allelischen Bewertungsfunktion von *PLINK v1.9* berechnet ⁹⁴.

2.5 Studienkohorten

Die Patienten wurden aus der Datenbank der *Epi25 Collaborative* rekrutiert. Bei *Epi25* handelt es sich um eine internationale Forschungskooperation mit über 200 Partnern und 40 Forschungskohorten weltweit, die sich der Gesamt-Genom-Sequenzierung im Bereich der Epilepsie widmet, um die Bedeutung seltener, häufiger und von de novo-Genvarianten für die Entstehung verschiedener Formen von Epilepsie zu ergründen. Zu diesem Zweck wurden bis zum Beginn dieser Arbeit im Jahre 2020 über 14.000 Exome sequenziert und in eine öffentlich zugängliche Datenbank eingespeist, in der genetische und phänotypische Daten aus unterschiedlichen Quellen zusammengetragen werden.

Für die Bildung der Kohorten in dieser Arbeit wurde aus Jahr eins und zwei dieser Datenbank zunächst ein Pool aus insgesamt 2256 Patienten europäischer, nicht-finnischer Abstammung mit der Diagnose GGE gebildet. Aus diesem Pool wurden die 100 Patienten mit dem höchsten und die 100 Patienten mit dem

niedrigsten GGE-PRS selektiert. Von diesen initialen 200 Patienten konnten für insgesamt 108 verwertbare Daten akquiriert werden. Aus diesem Kollektiv wurden die beiden finalen Kohorten von 59 Patienten aus der Gruppe mit dem höchsten und von 49 Patienten aus der Gruppe mit dem niedrigsten GGE-PRS gebildet. Im Rahmen dieser Arbeit sollen erstere als „hoch-PRS-Kohorte“, zweitere als „niedrig-PRS-Kohorte“ und beide Gruppen zusammenfassend als „Haupt-Kohorten“ bezeichnet werden (siehe Abbildung 6).

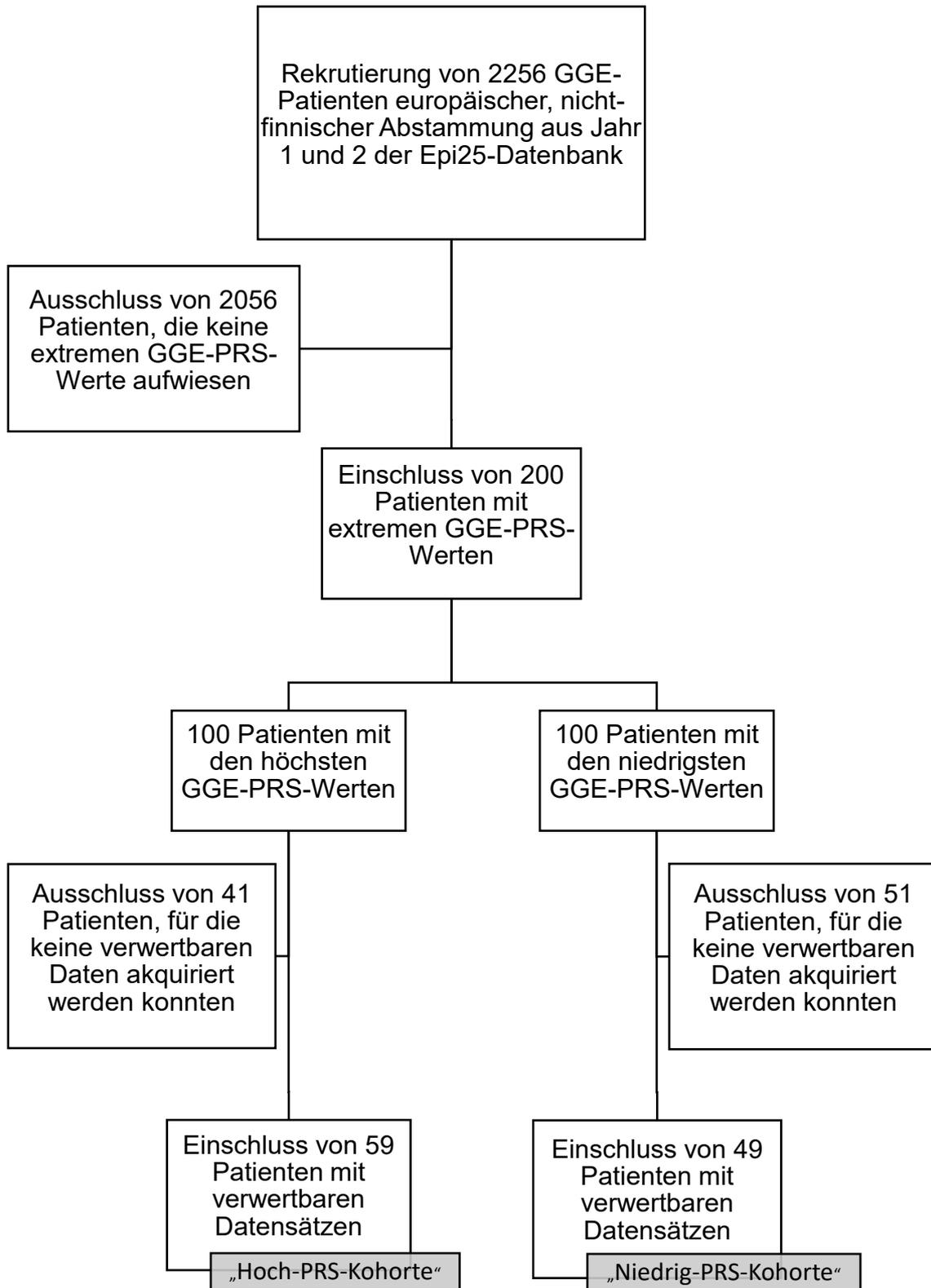


Abbildung 6: Bildung der „Hauptkohorten“

Abkürzungen: GGE – Genetisch generalisierte Epilepsie, PRS – Polygener Risikoscore.

Zur Validierung der Ergebnisse hinsichtlich des Parameters Pharmakoresistenz wurden zunächst 1490 Patienten aus Jahr eins und zwei der *Epi25*-Datenbank rekrutiert. Deren Phänotypen wurden mit den GGE-PRS der Patienten innereuropäischer Abstammung gematched. Die innereuropäische Abstammung wurde dabei anhand einer Hauptkomponentenanalyse in Form einer Genomweiten Analyse komplexer Eigenschaften (Genome-wide complex trait analysis, GCTA) mit genetischer Beziehungsmatrix (Genetic relationship matrix, GRM) unter Verwendung von *PLINK v1.9* errechnet und anhand der Clusterbildung mit europäischen Proben aus dem „1000 Genomes Project“ festgestellt⁹⁴⁻⁹⁶. Hieraus ergab sich die „innereuropäische Validierungskohorte“ mit 825 Personen, die weiterhin in 158 Patienten, die das Kriterium pharmakoresistent erfüllten, und 667 Patienten, die es nicht erfüllten, unterteilt wurde (siehe Abbildung 7).

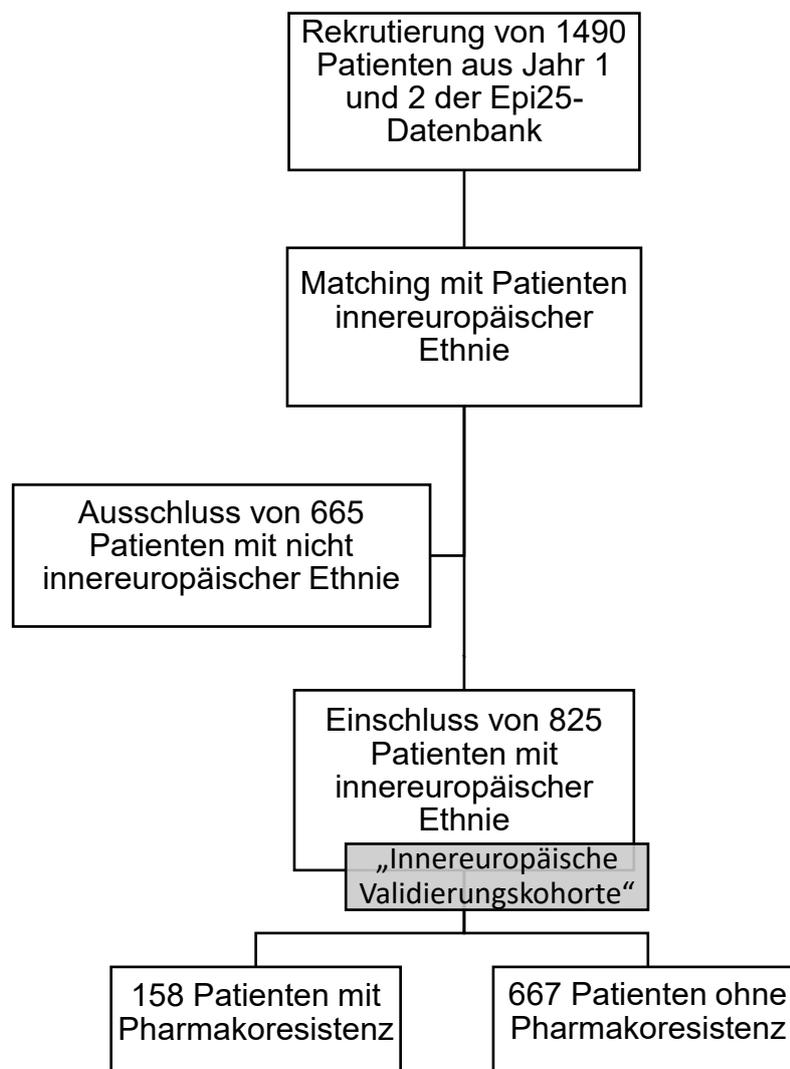


Abbildung 7: Bildung der innereuropäischen Validierungskohorte

2.6 Akquise der Daten

Für die 200 initial ausgewählten Patienten wurden retrospektive klinische Daten erhoben. Diese wurden, soweit verfügbar, direkt aus der Datenbank von *Epi25* abgefragt. Darüber hinaus wurden für die Patienten phänotypische Daten von den jeweiligen Behandlungszentren akquiriert. Hierzu wurde ein standardisiertes Questionnaire zur Abfrage phänotypischer Eigenschaften der Patienten entwickelt und an die betreffenden Zentren versandt. Die dortigen Studienleiter (Principal investigators, PI) konnten die angefragten Daten daraufhin anhand der ihnen vorliegenden Patientenakten retrospektiv erheben und unter Verwendung des Fragebogens strukturiert übermitteln. Das Questionnaire enthielt Fragen hinsichtlich der folgenden Parameter: Alter beim ersten epileptischen Anfall, Alter bei der letzten Follow-up-Untersuchung, Familienanamnese, Auftreten von Fieberkrämpfen, Auftreten pränataler oder perinataler Komplikationen bei Geburt des Patienten, Diagnose spezifischer Epilepsie-Syndrome, Auftreten bestimmter Anfalls-Typen, Auftreten nicht-epileptischer psychogener Anfälle, psychiatrische Komorbiditäten, intellektuelle Störungen, Entwicklungsstörungen, neurologische Untersuchungsbefunde, körperliche Fehlbildungen, EEG-Befunde, Ergebnisse der cranialen Schnittbildgebung, Medikamentenanamnese und Pharmakoresistenz. Die Fragen zur Pharmakoresistenz waren dabei binär mit „Yes“ oder „No“ zu beantworten, wobei 67% der PI eine solche Angabe übermittelten.

Insgesamt übermittelten 57% der befragten Zentren verwertbare Daten. Somit konnten für 54% (n=108) aller eingeschlossenen Patienten ergänzende phänotypische Daten eingeholt werden. Eine detaillierte Liste der im Questionnaire abgefragten Items, sowie eine Liste der Zentren, die Daten beigetragen haben, befinden sich im Anhang dieser Arbeit.

Die retrospektiven klinischen Daten der 825 Patienten in der Kohorte zur Validierung des Zusammenhangs zwischen PRS-Wert und Pharmakoresistenz wurden vollständig aus der Datenbank von *Epi25* eingeholt.

2.7 Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden unter Verwendung der Statistik-Software *R* durch den Exakten Test nach Fisher für Zählraten und den Wilcoxon-Rangsummentest ausgewertet. Für den Wilcoxon-Rangsummentest wurde dabei eine Kontinuitätskorrektur angewendet. Bedarfsweise wurde zur Validierung von Signifikanzen eine Bonferroni-Korrektur angeschlossen. Parameter mit dem Wert „unknown“ wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

Insgesamt wurden 32 statistische Tests gerechnet. Die grundlegende Hypothese, dass die Haupt-Kohorten sich in einer oder mehreren phänotypischen Eigenschaften unterscheiden, wurde dabei anhand des Vergleichs beider Gruppen hinsichtlich der einzelnen Parameter untersucht.

Die Alternativ-Hypothese *„Der Odds Ratio ist nicht gleich eins“* wurde mittels Exaktem Test nach Fisher für Zählraten jeweils für folgende Parameter überprüft: Mindestens ein erstgradiger Verwandter von Epilepsie betroffen, epileptische Entladungen im EEG, epileptische Entladungen im EEG mit Generalisierung, SW-Komplexe im EEG, Polyspikes im EEG, Anfallsfreiheit unter beliebigen ASM, Einnahme von Valproat in der Vergangenheit oder aktuell, Anfallsfreiheit unter beliebigen ASM bei bekannter Exposition gegenüber Valproat in der Vergangenheit oder aktuell, Aufweisen mindestens einer psychiatrischen Komorbidität, Auftreten von generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, Auftreten von generalisierten myoklonischen Anfällen, Auftreten von myoklonisch-atonischen Anfällen, Auftreten von myoklonisch-tonisch-klonischen Anfällen, Auftreten epileptischer Spasmen, Auftreten beliebiger generalisierter motorischer Anfälle, Auftreten typischer Absencen, Auftreten atypischer Absencen, Auftreten myoklonischer Absencen, Auftreten nicht näher bezeichneter Absencen, Auftreten von Augenlidmyoklonien, Auftreten beliebiger generalisierter nicht-motorischer Anfälle, Auftreten anderer generalisierter Anfälle, Anfallsfreiheit unter beliebigem ASM bei Patienten weitgehend europäischer Ethnie, Einnahme von Valproat in der Vergangenheit oder aktuell bei Patienten weitgehend europäischer Ethnie, Anfallsfreiheit unter beliebigen ASM bei bekannter Exposition gegenüber Valproat in der Vergangenheit oder

aktuell bei Patienten weitgehend europäischer Ethnie, Anfallsfreiheit unter beliebigem ASM bei Patienten strikt europäischer Ethnie, Einnahme von Valproat in der Vergangenheit oder aktuell bei Patienten strikt europäischer Ethnie und Anfallsfreiheit unter beliebigen ASM bei bekannter Exposition gegenüber Valproat in der Vergangenheit oder aktuell bei Patienten strikt europäischer Ethnie.

Die Alternativ-Hypothese „*Die wahre Ortsverschiebung ist nicht gleich null*“ wurde mittels Wilcoxon-Rangsummentest jeweils für folgende Parameter überprüft: Anzahl betroffener Verwandter, Erkrankungsalter für beliebige generalisierte Epilepsie, Erkrankungsalter für generalisierte motorische Anfälle und Erkrankungsalter für generalisierte nicht-motorische Anfälle.

3 Ergebnisse

3.1 Übersicht

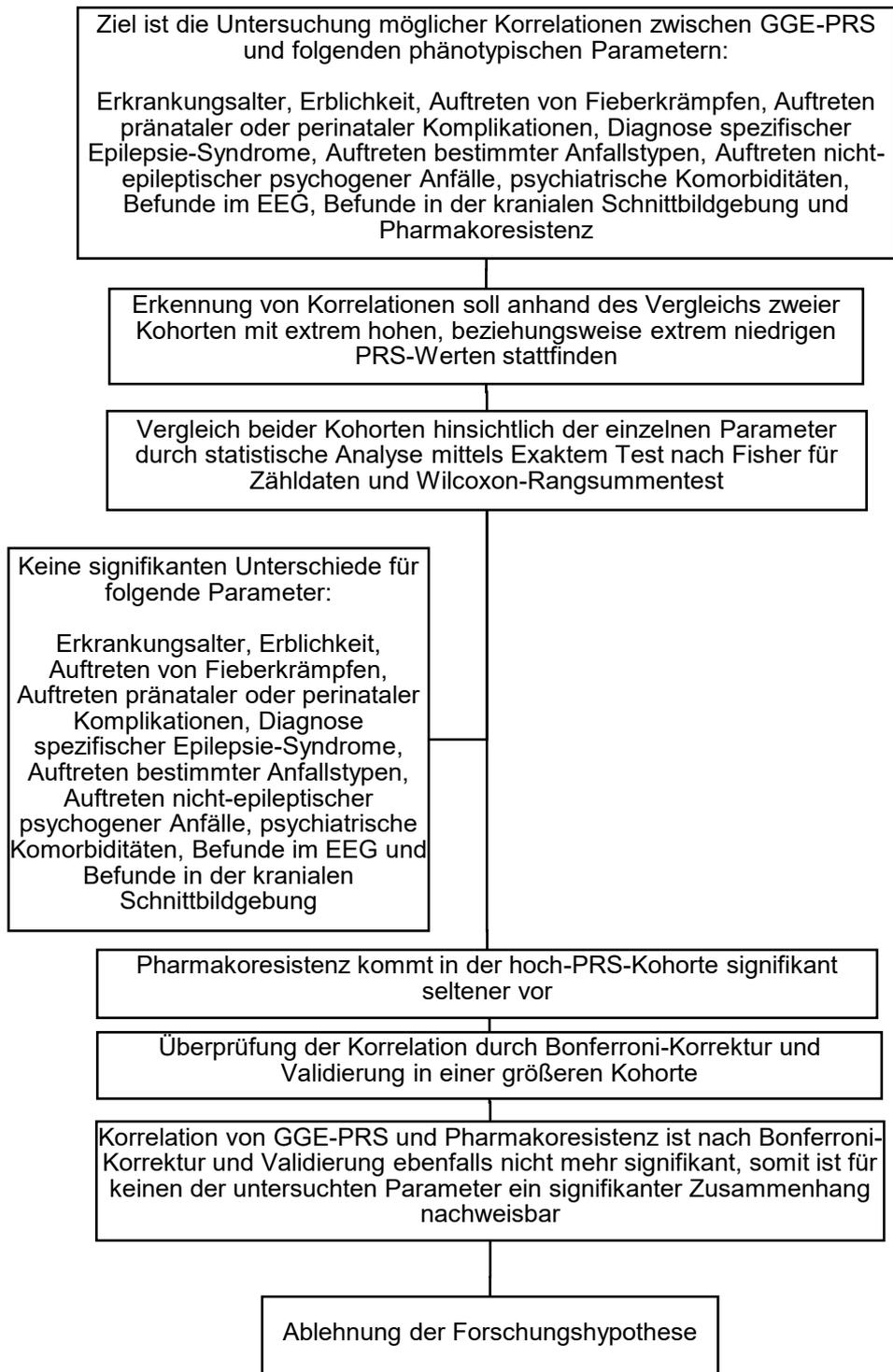


Abbildung 8: Zustandekommen der Ergebnisse

Im Rahmen dieser Studie wurden zwei Kohorten von GGE-Patienten aus der Datenbank von *Epi25* miteinander verglichen. Zwischen der hoch-PRS-Kohorte (59 Patienten) und der niedrig-PRS-Kohorte (49 Patienten) waren keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die Verteilung der folgenden phänotypischen Parameter nachweisbar: Erkrankungsalter, Erblichkeit, Auftreten von Fieberkrämpfen, Auftreten pränataler oder perinataler Komplikationen, Diagnose spezifischer Epilepsie-Syndrome, Auftreten bestimmter Anfallstypen, Auftreten nicht-epileptischer psychogener Anfälle, psychiatrische Komorbiditäten, Befunde im EEG und Befunde in der cranialen Schnittbildgebung (siehe Tabellen 1 und 2). Für den Parameter Pharmakoresistenz zeigten sich zunächst signifikante Unterschiede, die jedoch nach Bonferroni-Korrektur und Validierung nicht mehr signifikant waren. Die Forschungshypothese muss somit abgelehnt werden.

Übersicht über die Ergebnisse, Teil 1	Hoch-PRS-Kohorte	Niedrig-PRS-Kohorte	p-Wert
Anzahl (n)	59	49	-
Polygener Risikoscore (Durchschnittswert ± Standardabweichung)	2,79 ± 0,59 (Spannweite 5,46 bis 2,21)	-1,53 ± 0,31 (Spannweite -1,18 bis -2,54)	-
Alter beim ersten epileptischen Anfall (Durschnittsalter ± Standardabweichung)	12,5 ± 9,1 (Spannweite 0,7 bis 52; n=54)	12,5 ± 5,2 (Spannweite 2 bis 26; n=43)	p=0,35*
Alter bei letzter Follow-up-Untersuchung (Durschnittsalter ± Standardabweichung)	27,6 ± 16,2 (Spannweite 3 bis 75; n=57)	32,9 ± 13,5 (Spannweite 7 bis 69; n=49)	-
Familienanamnese (Anzahl betroffener erstgradiger Verwandter)	19 (45,2% von n=42)	14 (38,9% von n=36)	p=0,65
Fieberkrämpfe in der Anamnese (n)	5 (12,5% von n=40)	2 (4,7% von n=42)	p=0,26
Pränatale oder perinatale Komplikationen bei Geburt des Patienten (n)	3 (9,7% von n=31)	5 (17,2% von n=29)	p=0,47
Diagnostizierte Epilepsiesyndrome (n)			
Genetisch generalisierte Epilepsie (nicht genauer bezeichnet)	21 (35,6% von n=59)	8 (16,3% von n=49)	p=0,03
Epilepsie mit ausschließlich generalisierten tonisch-klonischen Anfällen	4 (6,8% von n=59)	7 (14,3% von n=49)	p=0,22
Epilepsie mit Augenlid-Myoklonie (Jeavons-Syndrom)	3 (5,1% von n=59)	3 (6,1% von n=49)	p=1,00
Epilepsie mit myoklonischen Absenzen	1 (1,7% von n=59)	0 (0% von n=49)	p=1,00
Fieberkrämpfe plus / Genetische Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus (GEFS+)	1 (1,7% von n=59)	1 (2% von n=49)	p=1,00
Kindliche Absence-Epilepsie	9 (15,3% von n=59)	5 (10,2% von n=49)	p=0,57
Juvenile Absenzen-Epilepsie	9 (15,3% von n=59)	8 (16,3% von n=49)	p=1,00
Juvenile myoklonische Epilepsie	11 (18,6% von n=59)	16 (32,7% von n=49)	p=0,12
Benigne Epilepsie des Kindesalters mit Rolandischen Spikes (BECRS)	0 (0% von n=59)	1 (2% von n=49)	p=0,45
Anfallstypen (n)			
Generalisiert motorische Anfälle gesamt	47 (79,7% von n=59)	42 (85,7% von n=49)	p=0,46
- Generalisiert tonisch-klonische Anfälle	43 (72,9% von n=59)	40 (81,6% von n=49)	p=0,36
- Generalisiert myoklonische Anfälle	14 (23,7% von n=59)	15 (30,6% von n=49)	p=0,51
- Generalisiert myoklonisch-atonische Anfälle	3 (5,1% von n=59)	3 (6,1% von n=49)	p=1,00
- Generalisiert myoklonisch-tonisch-atonische Anfälle	1 (1,7% von n=59)	0 (0% von n=49)	p=1,00
- Epileptische Spasmen	1 (1,7% von n=59)	0 (0% von n=49)	p=1,00

Tabelle 1: Übersicht über die Ergebnisse, Teil 1

Zu sehen ist der Vergleich der ermittelten klinischen Phänotypen beider Kohorten. Die Werte sind dabei immer sowohl als absolute Zahl (n) angegeben als auch als prozentualer Anteil an allen Patienten der jeweiligen Kohorte, für die verwertbare Daten ermittelt wurden. Die Analyse wurde stets mittels Exaktem Test nach Fisher für Zähldaten durchgeführt. * Für das Erkrankungsalter wurde stattdessen der Wilcoxon-Rangsummentest angewendet. Abkürzungen: EEG – Elektroenzephalographie, PRS – Polygener Risikoscore.

Übersicht über die Ergebnisse, Teil 2	Hoch-PRS-Kohorte	Niedrig-PRS-Kohorte	p-Wert
Anfallstypen (n)			
Generalisiert nicht-motorische Anfälle gesamt	33 (55,9% von n=59)	29 (55,1% von n=49)	p=0,86
- Typische Absencen	23 (38,9% von n=59)	22 (44,9% von n=49)	p=0,56
- Atypische Absencen	4 (6,8% von n=59)	2 (4,1% von n=49)	p=0,69
- Myoklonische Absencen	1 (1,7% von n=59)	0 (0% von n=49)	p=1,00
- Absencen mit Augenlid-Myoklonie	5 (8,5% von n=59)	3 (6,1% von n=49)	p=0,73
- Absencen (nicht genauer bezeichnet)	4 (6,8% von n=59)	5 (10,2% von n=49)	p=0,73
Nicht-epileptische psychogene Anfälle (n)	2 (3,9% von n=51)	0 (0% von n=49)	p=0,49
Psychiatrische Komorbiditäten (n)	8 (24,5% von n=54)	12 (13,5% von n=44)	p=0,21
Abnormale neurologische Untersuchungsbefunde (n)	3 (6,4% von n=47)	7 (15,6% von n=45)	p=0,20
EEG-Befunde (n):			
Nicht-epileptiforme Auffälligkeiten gesamt	4 (17,4% von n=23)	3 (7,9% von n=38)	p=0,24
- Hintergrund-Verlangsamungen	1 (4,3% von n=23)	2 (5,3% von n=38)	p=1,00
- Generalisierte kontinuierliche Verlangsamungen	2 (8,7% von n=23)	0 (0% von n=38)	p=0,14
- Hypsarrhythmien	1 (4,3% von n=23)	0 (0% von n=38)	p=0,38
- Regionale Verlangsamungen	0 (0% von n=23)	1 (2,6% von n=39)	p=1,00
Epileptiforme Auffälligkeiten gesamt	43 (84,3% von n=51)	39 (88,6% von n=44)	p=0,77
- Generalisierte epileptiforme Potentiale	42 (97,7% von n=43)	38 (97,4% von n=39)	p=1,00
- 3-Hz Spike-wave-Komplexe	18 (41,8% von n=43)	18 (46,1% von n=39)	p=0,82
- Polyspikes	11 (25,6% von n=43)	13 (33,3% von n=39)	p=0,48
Photoparoxysmale Reaktionen	12 (35,3% von n=34)	8 (19,5% von n=41)	p=0,19
Hyperventilations-induzierte epileptiforme Potentiale	11 (39,3% von n=28)	12 (37,5% von n=32)	p=0,31
Befunde im cranialem MRT (n):			
Nicht-epileptogene Läsionen	4 (9,3% von n=43)	5 (13,2% von n=38)	p=0,72
Epileptogene Läsionen	1 (2,3% von n=43)**	0 (0% von n=38)	p=1,00
Pharmakoresistenz	4 (10% von n=40)	13 (34,2% von n=38)	p=0,01

Tabelle 2: Übersicht über die Ergebnisse, Teil 2

Zu sehen ist der Vergleich der ermittelten klinischen Phänotypen beider Kohorten. Die Werte sind dabei immer sowohl als absolute Anzahl (n) angegeben als auch als prozentualer Anteil an allen Patienten der jeweiligen Kohorte, für die verwertbare Daten ermittelt wurden. Die Analyse wurde stets mittels Exaktem Test nach Fisher für Zähldaten durchgeführt. ** Bei diesem Bildgebungsbefund handelte es sich um eine leichte Hippocampusklerose. Abkürzungen: EEG – Elektroenzephalographie, MRT – Magnetresonanztomographie, PRS – Polygener Risikoscore.

3.2 Erbllichkeit

Zur Überprüfung eines Zusammenhangs von GGE-PRS und Erbllichkeit der Erkrankung wurden beide Kohorten hinsichtlich der Häufigkeit der Diagnose Epilepsie bei erstgradigen Verwandten untersucht. In der hoch-PRS-Kohorte war dies bei 19 von 59, also 32,2% der Patienten der Fall, in der niedrig-PRS-Kohorte bei 14 von 49, also 28,6% der Patienten (siehe Abbildung 8). Es ergab sich ein p-Wert von 0,65 und ein Konfidenzintervall von 0,28 bis 2,09. Somit war hinsichtlich der Erbllichkeit kein signifikanter Zusammenhang nachweisbar.

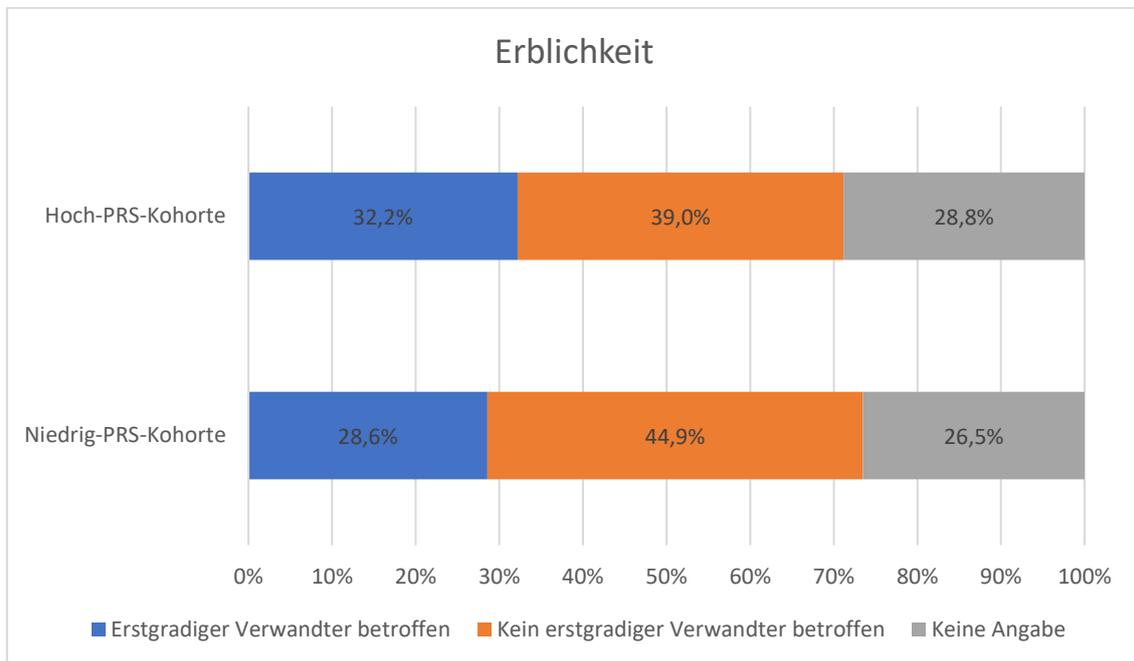


Abbildung 9: Vergleich der Erbllichkeit bei erstgradigen Verwandten

Die Analyse wurde mittels Exaktem Test nach Fisher durchgeführt, wobei Patienten mit dem Wert „unknown“ ausgeschlossen wurden. Es ist kein signifikanter Zusammenhang nachweisbar ($p=0,65$ bei einem Konfidenzintervall von 0,28 bis 2,09). Abkürzungen: PRS – Polygener Risikoscore.

3.3 Epilepsie-Syndrome

Hinsichtlich des Auftretens spezifischer Epilepsie-Syndrome bestand zwischen beiden Kohorten kein signifikanter Unterschied. Die juvenile myoklonische

Epilepsie war in der niedrig-PRS-Kohorte mit 32,7% etwas stärker vertreten als in der hoch-PRS-Kohorte mit 18,6% ($p=0,12$, siehe Abbildung 9).

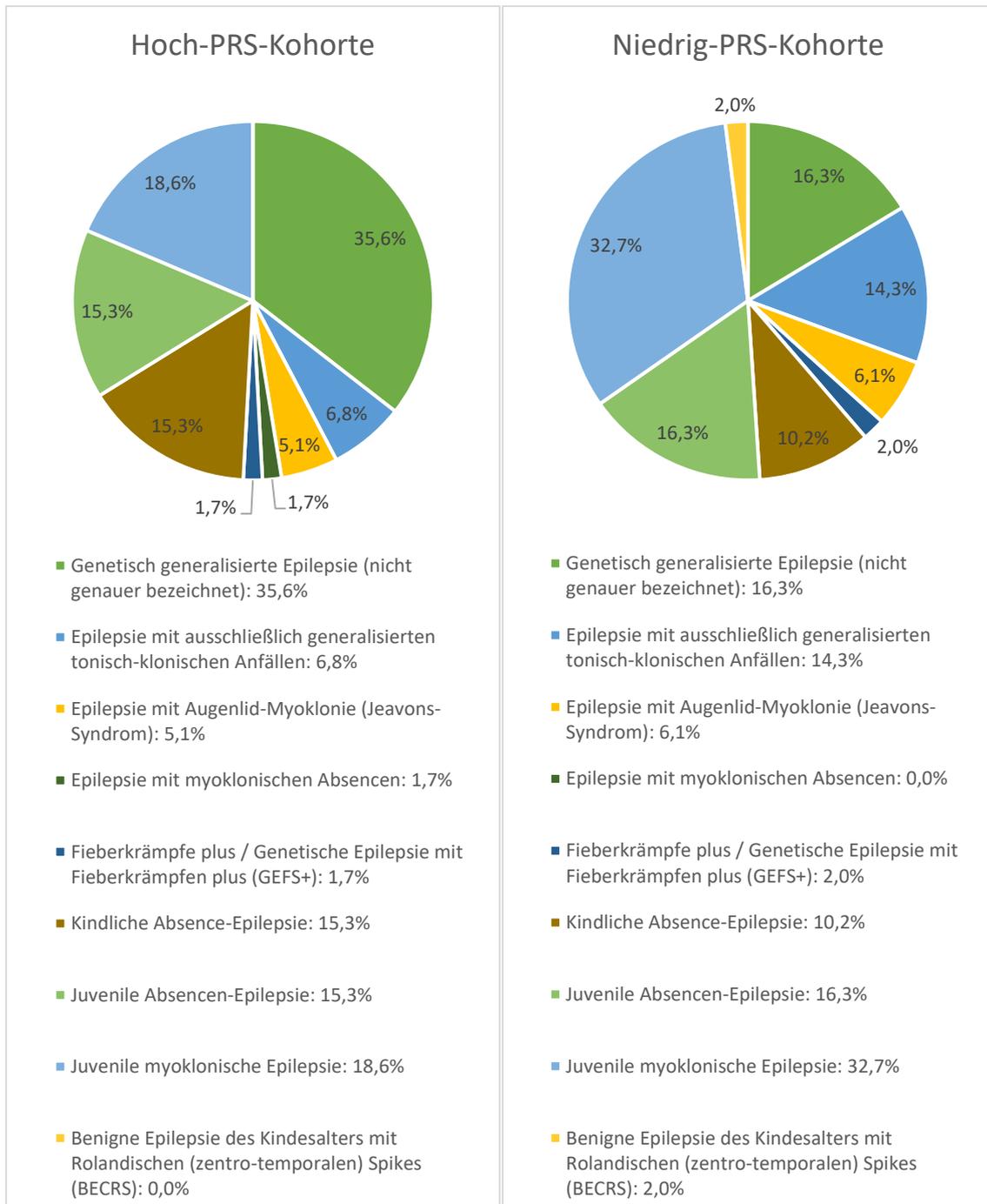


Abbildung 10: Verteilung spezifischer Epilepsie-Syndrome

Dargestellt ist der Vergleich zwischen der Verteilung unter Patienten in der hoch-PRS-Kohorte ($n=59$) und in der niedrig-PRS-Kohorte ($n=49$). Die Analyse wurde durch den Exakten Test nach Fisher durchgeführt, wobei Patienten mit dem Wert „unknown“ ausgeschlossen wurden. Für die juvenile myoklonische Epilepsie bestand eine nicht signifikante Erhöhung in der niedrig-PRS-Kohorte ($p=0,12$). Abkürzungen: BECRS – Benigne Epilepsie des Kindesalters mit Rolandischen Spikes (Benign epilepsy of childhood with rolandic spikes), GEFS+ – Genetische Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus, PRS – Polygener Risikoscore.

3.4 Psychiatrische Komorbiditäten

Für psychiatrischen Komorbiditäten wurde ebenfalls kein signifikant erhöhtes Auftreten in einer der beiden Gruppen festgestellt. In der hoch-PRS-Kohorte waren 13,6% der Patienten betroffen, von denen vier Depressionen, drei eine Persönlichkeitsstörung, einer eine Angststörung, einer eine posttraumatische Belastungsstörung (PTBS) und ein Patient eine Schizophrenie aufwies. In der niedrig-PRS-Kohorte waren 24,5% betroffen, wobei acht Patienten an Depressionen, vier an Angststörungen, zwei an Psychosen, einer an einer Autismus-Spektrum-Erkrankung und ein weiterer an der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) erkrankt waren. In der niedrig-PRS-Kohorte kamen psychiatrische Komorbiditäten somit häufiger vor (siehe Abbildung 10).

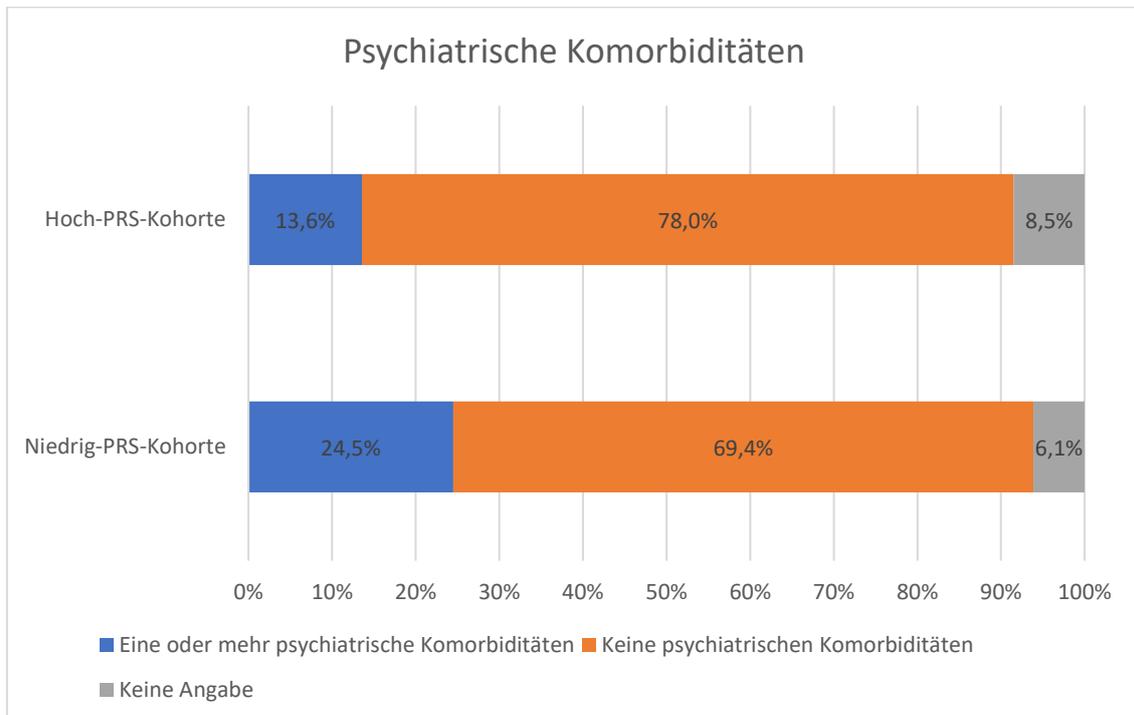


Abbildung 11: Prävalenz psychiatrischer Komorbiditäten

Die Analyse wurde per Exaktem Test nach Fisher durchgeführt, wobei Patienten mit dem Wert „unknown“ ausgeschlossen wurden. Es ist kein signifikanter Zusammenhang nachweisbar ($p=0,21$). Abkürzungen: PRS – Polygener Risikoscore.

3.5 Pharmakoresistenz

Nach Ausschluss von Patienten mit den Angaben „unknown“ und „not classifiable“ wiesen in der hoch-PRS-Kohorte zunächst signifikant weniger Patienten (n=4, somit 10,0% der modifizierten Kohorte) eine Pharmakoresistenz auf als in der niedrig-PRS-Kohorte (n=13, somit 34,2% der modifizierten Kohorte) (p=0,013, siehe Abbildung 12).

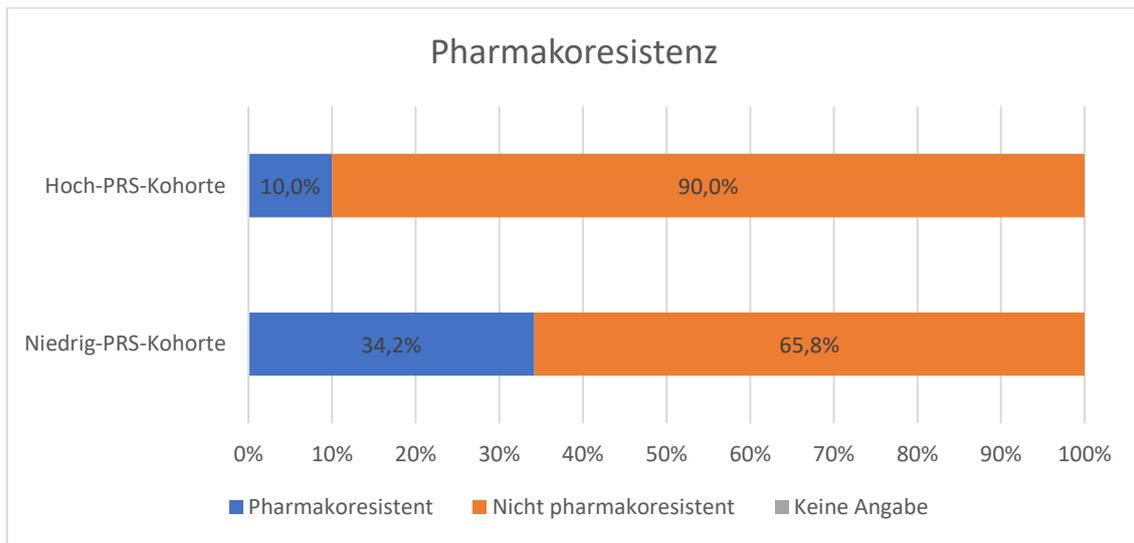


Abbildung 12: Häufigkeit von Pharmakoresistenz

Für beide Kohorten wurden diese jeweils statistisch mittels Exaktem Test nach Fisher für Zählraten mit Vergleich der Parameter „drug resistance = yes“, beziehungsweise „drug resistance = no“ analysiert. Patienten mit der Angabe „unknown“ oder „not classifiable“ wurden dabei ausgeschlossen, so dass 40 Patienten aus der hoch-PRS-Kohorte und 38 Patienten aus der niedrig-PRS-Kohorte analysiert wurden. Dabei zeigte sich, dass in der hoch-PRS-Kohorte eine signifikant höhere Anzahl an Personen eine Pharmakoresistenz aufwiesen (p=0,013). Abkürzungen: PRS – Polygener Risikoscore.

Jedoch war dieser Unterschied nach Anwendung einer Bonferroni-Korrektur, die ein korrigiertes Signifikanzniveau von <math><0,0012</math> erfordert hätte, nicht mehr signifikant.

Zudem war bei der Validierung dieses Zusammenhangs zwischen PRS-Wert und dem Vorliegen einer Pharmakoresistenz mittels einer größeren Kohorte (innereuropäische Validierungskohorte, n=825) kein signifikanter Unterschied nachweisbar zwischen den PRS-Werten der Patienten, die das Kriterium Pharmakoresistenz erfüllen (n=165), und denen, die das Kriterium nicht erfüllen (n=667) (p=0,23, siehe Abbildung 12).

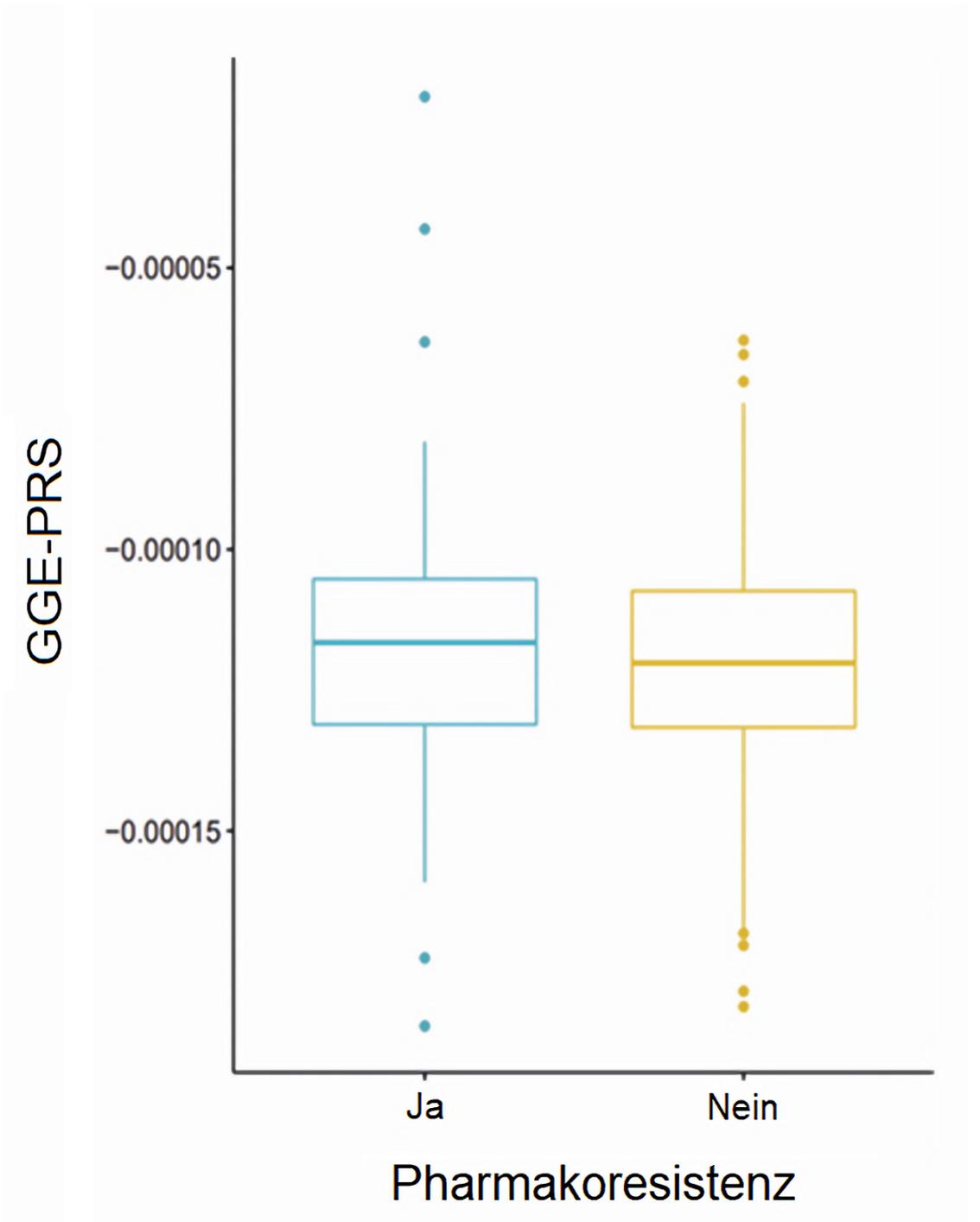


Abbildung 13: Validierung der Korrelation zwischen GGE-PRS und Pharmakoresistenz

Dargestellt ist ein Vergleich der PRS-Werte von Patienten, die eine Pharmakoresistenz aufweisen, mit den PRS-Werten von Patienten, die keine Pharmakoresistenz aufweisen, als Box-Plot. Hierfür wurden zunächst PRS-Werte und phänotypische Parameter von 825 Patienten innereuropäischer Ethnie aus der Epi25-Datenbank herangezogen und mit allen GGE-Patienten aus Jahr 1 und 2 derselben Datenbank gematched. Anschließend wurden die Kohorten anhand ihres Pharmakoresistenz-Status unterteilt, wobei 158 Patienten eine Pharmakoresistenz aufwiesen, die bei 667 nicht vorlag. Die statistische Analyse wurde per Wilcoxon-Rangsummentest mit Kontinuitätskorrektur durchgeführt, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten gezeigt wurde ($p=0,23$). Abkürzungen: GGE – Genetisch generalisierte Epilepsie, PRS – Polygener Risikoscore.

4 Diskussion

Im Rahmen dieser Studie ließ sich im Falle der Pharmakoresistenz initial ein signifikanter Unterschied im Zusammenhang mit den PRS-Werten nachweisen, der sich jedoch nach Anwendung einer Bonferroni-Korrektur nicht bestätigte. Auch eine Validierung dieses möglichen Zusammenhangs in größeren Kohorten zeigte keine signifikante Korrelation. Darüber hinaus war auch für keinen der weiteren untersuchten Parameter ein signifikanter Unterschied zwischen den Phänotypen der Patienten in beiden Kohorten nachweisbar. Die Hypothese, dass für einen oder mehrere der untersuchten Parameter zwischen beiden Hauptkohorten ein signifikanter Unterschied besteht, muss daher abgelehnt werden.

Somit waren auch keine aussagekräftigen prädiktiven Zusammenhänge zwischen PRS-Wert und dem Auftreten bestimmter Phänotypen bei GGE-Patienten detektierbar, da sich diese insbesondere im direkten Vergleich beider Extremwert-Gruppen hätten zeigen müssen. Die einzige Ausnahme stellt das generelle Erkrankungsrisiko dar. Dieser Zusammenhang ist bereits in früheren Studien nachgewiesen worden⁶⁶. Daraus lässt sich ableiten, dass der GGE-PRS in seiner aktuellen Form nicht geeignet ist, über das Erkrankungsrisiko hinaus Voraussagen über klinisch relevante phänotypische Eigenschaften, wie das Ansprechen auf ASM, zu treffen.

Eine Stärke dieser Studie ist die Analyse umfassender und detaillierter phänotypischer Informationen zu Patienten in beiden Extrembereichen des Spektrums der GGE-PRS-Werte. Dadurch war eine höhere Unterscheidungskraft im Hinblick auf die Erkennung phänotypischer Unterschiede zwischen beiden Kohorten zu erwarten, da mögliche Unterschiede zwischen Patienten mit extrem gegensätzlich polarisierten PRS-Werten bei einer Abhängigkeit vom PRS besonders hätten hervortreten müssen. Da dieses Vorgehen jedoch keine neuen signifikanten Unterschiede aufzeigte, wäre ein weiterer Ansatz, in zukünftigen Studien die Power, zum Beispiel mittels größerer Stichproben, zu erhöhen. Hierdurch könnten möglicherweise vorliegende signifikante Unterschiede in der phänotypischen Ausprägung aufgedeckt werden, die sich beispielsweise im Falle der Pharmakoresistenz angedeutet, aber in dieser Untersuchung als nicht

signifikant erwiesen haben. Angesichts dessen, dass derartige Zusammenhänge selbst im hier angewandten Studiendesign mit Kohortenbildung anhand von PRS-Extremwerten nicht nachweisbar waren, erscheint es plausibel, dass sie, soweit vorhanden, relativ schwach wären und dementsprechend nur begrenzte klinische Anwendbarkeit aufwiesen.

Diese Erkenntnis deckt sich mit den aktuellen Ergebnissen einer anderen Forschergruppe, in deren Studie mit 3.649 Patienten ebenfalls der Zusammenhang zwischen einem PRS für Epilepsie und dem Auftreten von Pharmakoresistenz untersucht wurde ⁹⁷. Auch hier waren keine signifikanten Zusammenhänge nachweisbar, die auf eine klinische Anwendbarkeit hinwiesen.

Obwohl der hier untersuchte GGE-PRS Voraussagen über das Erkrankungsrisiko individueller Patienten für GGE zulässt, gibt er nur begrenzt Auskunft über die Erblichkeit, da diese durch weitere genetische Einflüsse, die in aktuellen GGE-PRS nicht mit einfließen, entscheidend mitbeeinflusst wird ^{24,66}. Solche, im GGE-PRS nicht enthaltenen, genetischen Risikofaktoren könnten die Ausprägung des Phänotyps über die Erblichkeit hinaus ebenfalls beeinflussen und potentielle Zusammenhänge somit verschleiern. Derartige potentiell prädiktionsfähige Korrelationen zwischen GGE-PRS und Phänotyp könnten jedoch perspektivisch durch die Bildung verbesserter PRS aufgedeckt werden, die auf größeren Studien und umfangreicheren Exom-Sequenzierungen und GWAS basieren. Während die Anzahl sequenzierter Exome in 2018 noch bei etwa 14.000 lag, hat sie sich seither (Stand 2023) mit über 30.000 Exomen mehr als verdoppelt ^{98,99}. Eine GWAS aus diesem Jahr (2023) detektierte 26 neue Loci, von denen 19 spezifisch mit GGE assoziiert sind ⁵. PRS auf Basis dieser verbesserten Datenlage könnten mehr relevante SNP miteinbeziehen und damit genauere phänotypische Voraussagen zulassen. Die größere prädiktive Stärke von PRS auf Basis einer höheren Anzahl von SNP konnte in der Vergangenheit bereits in mehreren Studien demonstriert werden ^{47,49-51}.

Die Aussagekraft dieser Studie könnte auch durch die verhältnismäßig geringe Stichprobengröße von insgesamt 108 Patienten eingeschränkt worden sein. Obwohl im Falle der Pharmakoresistenz eine Validierung mit einer größeren Gruppe erfolglos versucht wurde, hätten andere Parameter in größeren

Versuchsgruppen gegebenenfalls klarere Korrelationen aufweisen können. Unvollständige, uneinheitliche und falsch formatierte Datensätze in manchen der Questionnaires zur Datenakquise haben die Gesamtmenge verwertbarer phänotypischer Daten eingeschränkt und könnten dadurch die Aussagekraft der Studie verringert haben. Zukünftige Studien zu GGE-PRS, in denen durch größere Datenmengen eine höhere Power erreicht wird, könnten hingegen zur Detektion neuer oder stärkerer Korrelationen mit dem Phänotyp führen.

Eine weitere Hürde könnte darin bestanden haben, dass spezifische Pathomechanismen, wie sie zum Beispiel bei monogenetisch bedingten Epilepsien bekannt sind, im hier untersuchten PRS nicht repräsentiert werden. Insbesondere bei der Auswahl einer geeigneten Pharmakotherapie könnte sich der Einsatz eines PRS, der aus zahlreichen SNP von geringer Effektstärke gebildet wird, daher auch generell als weniger effektiver Ansatz im Vergleich zur Betrachtung einzelner Mutationen mit großer Effektstärke erweisen.

Allgemeine Bedenken hinsichtlich zukünftiger klinischer Applikationen von PRS bestehen unter anderem darin, dass die relativen Erkrankungsrisiken, die sie abbilden, abhängig von den integrierten SNP und somit nicht immer Deckungsgleich mit den absoluten Erkrankungsrisiken sind. Würde ein PRS zum Beispiel nur eine einprozentige Varianz im Krankheitsrisiko darstellen, wären hier extrem hohe oder niedrige Werte für Behandler und Patienten kaum relevant oder sogar irreführend ⁴⁷.

Die wachsende Popularität und der generelle Optimismus hinsichtlich genetischer Testverfahren in der Allgemeinbevölkerung zeigt sich zum Beispiel am Erfolg von Anbietern so genannter „Direct-to-consumer“- (DTC-)Tests, wie *23andMe* oder *Ancestry*, die genetische Testung in unterschiedlichen Bereichen für Laien niedrigschwellig verfügbar machen ^{43,100}. Die häufig positiven Vorurteile hinsichtlich des Potentials genetischer Untersuchungen bergen jedoch das Risiko einer Überschätzung und Überbewertung dieser Informationen, die bei einigen Menschen in eine Art „genetischen Determinismus“ münden könnten, in dem sie sich ganz dem vermeintlich vorbestimmten „Schicksal“ ihrer genetischen Voraussetzungen fügen und in der Folge andere, beeinflussbare Risikofaktoren vernachlässigen ^{43,101,102}. Daher sollten sowohl Patienten als auch die

Allgemeinbevölkerung für die Grenzen und die Unterschiede in der Sinnhaftigkeit der Anwendung genetischer Testverfahren, wie auch PRS, sensibilisiert werden.

Zu berücksichtigen ist auch, dass große genotypische Datenbanken vor allem in Ländern mit guter wirtschaftlicher und in der Folge auch medizinischer und wissenschaftlicher Infrastruktur, das heißt vorwiegend im globalen Norden, geführt werden ⁴³. PRS werden daher häufig nur auf Basis der Daten von Patienten europäischer Abstammung entwickelt und sind somit für Patienten anderer Ethnien nur begrenzt anwendbar ^{43,103,104}. So konnten auch die auf Basis europäisch-stämmiger Patienten berechneten PRS für GGE und FE von Leu et al. Erkrankungen für japanisch-stämmige Patienten nicht zuverlässig voraussagen ⁶⁶. Während die Prävalenz der Epilepsien weltweit etwa gleich ist, verlaufen Erkrankungen in Ländern mit schwächerer medizinischer Infrastruktur häufig schwerer aufgrund verschiedener Faktoren, wie zum Beispiel eingeschränkter Therapiemöglichkeiten und begrenztem Zugang zu medizinischer Versorgung ³. Jedoch wäre gerade in diesen Regionen eine Optimierung von Diagnostik und Therapie, zum Beispiel mittels Einsatz von PRS, besonders wichtig.

5 Schlussfolgerungen

Trotz guter Ausgangsbedingungen für einen aussagekräftigen Vergleich, insbesondere in Form der Kohortenbildung anhand der PRS-Extremwerte und der umfangreichen, multizentrischen Datenakquise, waren nach Bonferroni-Korrektur keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Hauptkohorten und somit keine eindeutigen Korrelationen zwischen GGE-PRS und einzelnen Parametern des GGE-Phänotyps nachweisbar. In Konsequenz erscheint der GGE-PRS in seiner aktuellen Form nicht zur Prädiktion individueller klinischer Parameter von GGE-Patienten über das Erkrankungsrisiko hinaus geeignet. Da sich für einzelne Parameter jedoch leichte, nicht signifikante, Korrelationen mit dem GGE-PRS gezeigt haben, könnte es sinnvoll sein, derartige Zusammenhänge in zukünftigen Studien weiter zu untersuchen. Neuere GGE-PRS, die unter Berücksichtigung zusätzlicher SNP oder mit verfeinerter Wichtung ihrer Effektgrößen berechnet werden, sowie größere Kohorten könnten perspektivisch eine klinische Anwendbarkeit, zum Beispiel im Bereich der Pharmakotherapie, erkennbar machen.

6 Zusammenfassung

6.1 Deutsche Zusammenfassung

Polygene Risikoscores (PRS) integrieren zahlreiche Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP) von meist geringer Effektstärke, um Auskunft über das Erkrankungsrisiko bestimmter Krankheiten zu geben. In dieser Arbeit wurde der PRS zur genetisch generalisierten Epilepsie (GGE) von Leu et al. aus dem Jahr 2019 untersucht, um festzustellen, ob über das Erkrankungsrisiko hinaus noch Korrelationen mit weiteren phänotypischen Eigenschaften von Patienten bestehen. Der Nachweis solcher Zusammenhänge würde eine Prädiktionsfähigkeit des GGE-PRS demonstrieren, die perspektivisch ein Potential für dessen klinische Anwendbarkeit, beispielsweise im Sinne der personalisierten Medizin, aufzeigen könnte.

Die Identifizierung neuer Korrelationen sollte durch Vergleich der Phänotypen von zwei Gruppen von GGE-Patienten mit extrem hohen, beziehungsweise extrem niedrigen PRS-Werten erfolgen. Hierfür wurden von 2256 Patienten aus der Datenbank von *Epi25*, einem internationalen Forschungskollaborativ zur Erforschung der Relevanz genetischer Faktoren bei der Entwicklung von Epilepsie, die Patienten mit den höchsten (n=59) und den niedrigsten (n=49) GGE-PRS-Werten ausgewählt. Für diese 108 Patienten wurden retrospektive klinische Daten von den jeweiligen Behandlungszentren akquiriert. Hierzu wurde den Studienleitern der Zentren ein Questionnaire mit Fragen zu zahlreichen phänotypischen Parametern der Patienten übermittelt. Die Rücklaufquote war mit 54% gut.

Die so eingeholten Patientendaten wurden anschließend mittels Exaktem Test nach Fisher und Wilcoxon-Rangsummentest statistisch analysiert, um Unterschiede zwischen den Phänotypen beider Gruppen nachzuweisen. Im Falle der Pharmakoresistenz zeichneten sich hierbei zunächst signifikante Unterschiede ab, die ein selteneres Auftreten dieser Eigenschaft für Patienten mit hohen GGE-PRS-Werten implizierten. Diese Ergebnisse waren jedoch nach einer Bonferroni-Korrektur und bei Validierung in einer größeren Kohorte (n=825)

nicht mehr signifikant. Für die anderen untersuchten Parameter waren ebenfalls keine signifikanten Unterschiede nachweisbar.

Das Ergebnis, dass für keinen der untersuchten Parameter signifikante Differenzen bestanden, obwohl zwei Kohorten mit extrem gegensätzlichen PRS-Werten untersucht wurden, spricht gegen eine Verwendung des aktuell verfügbaren GGE-PRS als prädiktiver Biomarker über das Erkrankungsrisiko hinaus und somit gegen dessen klinische Anwendbarkeit. Jedoch können die nicht-signifikanten Korrelationen im Falle der Pharmakoresistenz als Hinweis verstanden werden, dass im Bereich der Pharmakotherapie Zusammenhänge zwischen Score und Phänotyp bestehen könnten, die weiterer Untersuchungen in zukünftigen Studien bedürfen. Bei Verwendung eines verbesserten GGE-PRS mit zusätzlichen risikoassoziierten SNP und verfeinerter Wichtung der Effektstärken sowie größerer Kohorten könnten in diesem Bereich möglicherweise auch signifikante Zusammenhänge nachweisbar werden.

6.2 English summary

Polygenic risk scores (PRSs) integrate numerous single nucleotide polymorphisms (SNPs) with small effect sizes to predict the risk of development of certain diseases. Here, a PRS for genetic generalized epilepsy (GGE), calculated by Leu et al. in 2019, has been investigated to identify possible correlations with phenotypical traits beyond disease risk. Evidence of associations would underscore the capacity of this GGE-PRS to allow phenotypical predictions, that in turn could highlight its potential for clinical application, for example in personalized medicine.

To uncover significant correlations, two groups of GGE-patients with either extremely high or extremely low PRS-values, respectively, were comparatively analyzed for their phenotypes. 2256 patients from the database of the *Epi25 Collaborative*, an international consortium dedicated to researching the impact of genetic factors for developing epilepsy, have been recruited, and patients with the highest (n=59) and the lowest (n=49) GGE-PRS selected. Moreover, for these

108 subjects, more detailed retrospective clinical data have been acquired from various participating centers. For this purpose, a structured questionnaire regarding multiple phenotypic parameters was developed and relayed to the principal investigators. The return rate was quite good at 54%.

The data collected through this process were statistically analyzed through Fisher's exact test and Wilcoxon rank sum test to identify differences in the phenotypes of both groups. Initial findings led to the notion of less frequent pharmacoresistance in patients with high GGE-PRS. However, these differences did not prove to be significant after Bonferroni correction and validation in a larger cohort (n=825). For all other parameters tested, no significant differences were detected either.

These results lead to the conclusion that the GGE-PRS in its current form is not a suitable predictive biomarker for phenotypical features other than disease risk, and therefore not clinically applicable. The non-significant correlations regarding pharmacoresistance could be interpreted as a hint towards associations between score and phenotype in the field of pharmacotherapy, warranting further examination in the future. Utilization of improved GGE-PRSs, including additional risk-associated SNPs, more refined weighing of effect sizes, and larger cohorts could possibly uncover significant correlations.

7 Anhang

7.1 Literaturverzeichnis

1. Ngugi AK, Kariuki SM, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2011;77(10):1005-1012. doi:10.1212/WNL.0b013e31822cfc90
2. Banerjee PN, Filippi D, Allen Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy-a review. *Epilepsy Res*. 2009;85(1):31-45. doi:10.1016/j.eplepsyres.2009.03.003
3. Beghi E, Giussani G, Nichols E, et al. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. 2019;18(4):357-375. doi:10.1016/S1474-4422(18)30454-X
4. Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2020;54(2):185-191. doi:10.1159/000503831
5. International League Against Epilepsy Consortium on Complex Epilepsies. GWAS meta-analysis of over 29,000 people with epilepsy identifies 26 risk loci and subtype-specific genetic architecture. *Nat Genet*. Sep 2023;55(9):1471-1482. doi:10.1038/s41588-023-01485-w
6. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, et al. Prevalence and incidence of epilepsy. *A systematic review and meta-analysis of international studies*. 2017;88(3):296-303. doi:10.1212/wnl.0000000000003509
7. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-482. doi:https://doi.org/10.1111/epi.12550
8. Kim LG, Johnson TL, Marson AG, Chadwick DW. Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the MESS trial. *The Lancet Neurology*. 2006;5(4):317-322. doi:10.1016/S1474-4422(06)70383-0
9. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and

- Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-521.
doi:<https://doi.org/10.1111/epi.13709>
10. Hirsch E, French J, Scheffer IE, et al. ILAE definition of the Idiopathic Generalized Epilepsy Syndromes: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1475-1499.
doi:<https://doi.org/10.1111/epi.17236>
11. Stevelink R, Luykx JJ, Lin BD, et al. Shared genetic basis between genetic generalized epilepsy and background electroencephalographic oscillations. *Epilepsia*. 2021;62(7):1518-1527.
doi:<https://doi.org/10.1111/epi.16922>
12. Jin N, Ziyatdinova S, Gureviciene I, Tanila H. Response of spike-wave discharges in aged APP/PS1 Alzheimer model mice to antiepileptic, metabolic and cholinergic drugs. *Scientific Reports*. 2020/07/16 2020;10(1):11851.
doi:[10.1038/s41598-020-68845-y](https://doi.org/10.1038/s41598-020-68845-y)
13. Smith SJM. EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2005;76(suppl 2):ii2-ii7. doi:[10.1136/jnnp.2005.069245](https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.069245)
14. Cascino GD. Video-EEG Monitoring in Adults. *Epilepsia*. 2002;43(s3):80-93. doi:<https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.43.s.3.14.x>
15. Mann C, Willems LM, Leyer AC, et al. Benefits, safety and outcomes of long-term video EEG monitoring in pediatric patients. *Eur J Paediatr Neurol*. May 2021;32:29-35. doi:[10.1016/j.ejpn.2021.03.006](https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2021.03.006)
16. Nieto-Salazar MA, Velasquez-Botero F, Toro-Velandia AC, et al. Diagnostic implications of neuroimaging in epilepsy and other seizure disorders. *Ann Med Surg (Lond)*. Feb 2023;85(2):73-75.
doi:[10.1097/ms9.000000000000155](https://doi.org/10.1097/ms9.000000000000155)
17. Wirrell E. Evaluation of First Seizure and Newly Diagnosed Epilepsy. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. Apr 1 2022;28(2):230-260.
doi:[10.1212/con.0000000000001074](https://doi.org/10.1212/con.0000000000001074)
18. Zöllner JP, Schmitt FC, Rosenow F, et al. Seizures and epilepsy in patients with ischaemic stroke. *Neurol Res Pract*. Dec 6 2021;3(1):63.
doi:[10.1186/s42466-021-00161-w](https://doi.org/10.1186/s42466-021-00161-w)

19. Ilyas-Feldmann M, Vorderwülbecke B, Steinbrenner M. Bildgebung in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik. *Der Nervenarzt*. 2022/06/01 2022;93(6):592-598. doi:10.1007/s00115-021-01180-3
20. Jallon P, Loiseau P, Loiseau J, CAROLE oboG. Newly Diagnosed Unprovoked Epileptic Seizures: Presentation at Diagnosis in CAROLE Study. *Epilepsia*. 2001;42(4):464-475. doi:https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.31400.x
21. Lal D, Ruppert A-K, Trucks H, et al. Burden analysis of rare microdeletions suggests a strong impact of neurodevelopmental genes in genetic generalised epilepsies. *PLoS Genet*. 2015;11(5):e1005226-e1005226. doi:10.1371/journal.pgen.1005226
22. Mullen SA, Berkovic SF, Commission tIG. Genetic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2018;59(6):1148-1153. doi:https://doi.org/10.1111/epi.14042
23. Helbig I, Heinzen EL, Mefford HC, Commission tIG. Primer Part 1—The building blocks of epilepsy genetics. *Epilepsia*. 2016;57(6):861-868. doi:https://doi.org/10.1111/epi.13381
24. Oliver KL, Ellis CA, Scheffer IE, et al. Common risk variants for epilepsy are enriched in families previously targeted for rare monogenic variant discovery. *EBioMedicine*. Jul 2022;81:104079. doi:10.1016/j.ebiom.2022.104079
25. Ottman R, Annegers JF, Risch N, Hauser WA, Susser M. Relations of genetic and environmental factors in the etiology of epilepsy. *Ann Neurol*. Apr 1996;39(4):442-9. doi:10.1002/ana.410390406
26. Abou-Khalil B, Auce P, Avbersek A, et al. Genome-wide mega-analysis identifies 16 loci and highlights diverse biological mechanisms in the common epilepsies. *Nature Communications*. 2018/12/10 2018;9(1):5269. doi:10.1038/s41467-018-07524-z
27. Kerr MP. The impact of epilepsy on patients' lives. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2012;126(s194):1-9. doi:https://doi.org/10.1111/ane.12014
28. Siebenbrodt K, Willems LM, von Podewils F, et al. Determinants of quality of life in adults with epilepsy: a multicenter, cross-sectional study from Germany. *Neurol Res Pract*. Aug 3 2023;5(1):41. doi:10.1186/s42466-023-00265-5

29. Lu B, Elliott JO. Beyond seizures and medications: Normal activity limitations, social support, and mental health in epilepsy. *Epilepsia*. 2012;53(2):e25-e28. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03331.x>
30. Gaitatzis A, Johnson AL, Chadwick DW, Shorvon SD, Sander JW. Life expectancy in people with newly diagnosed epilepsy. *Brain*. 2004;127(11):2427-2432. doi:10.1093/brain/awh267
31. Trinkka E, Rainer LJ, Granbichler CA, Zimmermann G, Leitinger M. Mortality, and life expectancy in Epilepsy and Status epilepticus—current trends and future aspects. Review. *Frontiers in Epidemiology*. 2023-February-23 2023;3doi:10.3389/fepid.2023.1081757
32. Mühlenfeld N, Störmann P, Marzi I, et al. Seizure related injuries - Frequent injury patterns, hospitalization and therapeutic aspects. *Chin J Traumatol*. Sep 2022;25(5):272-276. doi:10.1016/j.cjtee.2021.10.003
33. Perucca E, Meador KJ. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2005;112(s181):30-35. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2005.00506.x>
34. Ayalew MB, Muche EA. Patient reported adverse events among epileptic patients taking antiepileptic drugs. *SAGE Open Med*. 2018;6:2050312118772471-2050312118772471. doi:10.1177/2050312118772471
35. Walia KS, Khan EA, Ko DH, Raza SS, Khan YN. Side Effects of Antiepileptics— A Review. *Pain Practice*. 2004;4(3):194-203. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2004.04304.x>
36. Vignal A, Milan D, SanCristobal M, Eggen A. A review on SNP and other types of molecular markers and their use in animal genetics. *Genet Sel Evol*. May-Jun 2002;34(3):275-305. doi:10.1186/1297-9686-34-3-275
37. Bush WS, Moore JH. Chapter 11: Genome-wide association studies. *PLoS Comput Biol*. 2012;8(12):e1002822-e1002822. doi:10.1371/journal.pcbi.1002822
38. Shastry BS. SNPs: impact on gene function and phenotype. *Methods Mol Biol*. 2009;578:3-22. doi:10.1007/978-1-60327-411-1_1
39. Wakui M. [Analysis of single nucleotide polymorphisms (SNPs)]. *Rinsho Byori*. Nov 2013;61(11):1008-17.

40. Pereira R, Biroli P, Hinke S, et al. *Gene-Environment Interplay in the Social Sciences*. 2022.
41. Uffelmann E, Huang QQ, Munung NS, et al. Genome-wide association studies. *Nature Reviews Methods Primers*. 2021/08/26 2021;1(1):59. doi:10.1038/s43586-021-00056-9
42. Jurj M-A, Buse M, Zimta A-A, et al. Critical Analysis of Genome-Wide Association Studies: Triple Negative Breast Cancer Quae Exempli Causa. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(16):5835.
43. Lewis CM, Vassos E. Polygenic risk scores: from research tools to clinical instruments. *Genome Med*. 2020;12(1):44-44. doi:10.1186/s13073-020-00742-5
44. Janssens ACJW. Validity of polygenic risk scores: are we measuring what we think we are? *Hum Mol Genet*. 2019;28(R2):R143-R150. doi:10.1093/hmg/ddz205
45. Speed D, O'Brien TJ, Palotie A, et al. Describing the genetic architecture of epilepsy through heritability analysis. *Brain : a journal of neurology*. 2014;137(Pt 10):2680-2689. doi:10.1093/brain/awu206
46. Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nature genetics*. 2018;50(9):1219-1224. doi:10.1038/s41588-018-0183-z
47. Slunecka JL, van der Zee MD, Beck JJ, et al. Implementation and implications for polygenic risk scores in healthcare. *Human Genomics*. 2021/07/20 2021;15(1):46. doi:10.1186/s40246-021-00339-y
48. Torkamani A, Wineinger NE, Topol EJ. The personal and clinical utility of polygenic risk scores. *Nature Reviews Genetics*. 2018/09/01 2018;19(9):581-590. doi:10.1038/s41576-018-0018-x
49. Agerbo E, Sullivan PF, Vilhjálmsson BJ, et al. Polygenic Risk Score, Parental Socioeconomic Status, Family History of Psychiatric Disorders, and the Risk for Schizophrenia: A Danish Population-Based Study and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(7):635-641. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.0346

50. Purcell SM, Wray NR, Stone JL, et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*. 2009/08/01 2009;460(7256):748-752. doi:10.1038/nature08185
51. Mavaddat N, Michailidou K, Dennis J, et al. Polygenic Risk Scores for Prediction of Breast Cancer and Breast Cancer Subtypes. *Am J Hum Genet*. 2019;104(1):21-34. doi:10.1016/j.ajhg.2018.11.002
52. Heyne HO, Singh T, Stamberger H, et al. De novo variants in neurodevelopmental disorders with epilepsy. *Nature Genetics*. 2018/07/01 2018;50(7):1048-1053. doi:10.1038/s41588-018-0143-7
53. Heyne HO, Artomov M, Battke F, et al. Targeted gene sequencing in 6994 individuals with neurodevelopmental disorder with epilepsy. *Genetics in Medicine*. 2019;21(11):2496-2503. doi:10.1038/s41436-019-0531-0
54. Pérez-Palma E, Helbig I, Klein KM, et al. Heterogeneous contribution of microdeletions in the development of common generalised and focal epilepsies. *J Med Genet*. 2017;54(9):598-606. doi:10.1136/jmedgenet-2016-104495
55. Sheidley BR, Malinowski J, Bergner AL, et al. Genetic testing for the epilepsies: A systematic review. *Epilepsia*. Feb 2022;63(2):375-387. doi:10.1111/epi.17141
56. Sánchez Fernández I, Loddenkemper T, Gaínza-Lein M, Sheidley BR, Poduri A. Diagnostic yield of genetic tests in epilepsy: A meta-analysis and cost-effectiveness study. *Neurology*. 2019;92(5):e418-e428. doi:10.1212/WNL.0000000000006850
57. Specchio N, Di Micco V, Trivisano M, Ferretti A, Curatolo P. The epilepsy-autism spectrum disorder phenotype in the era of molecular genetics and precision therapy. *Epilepsia*. Jan 2022;63(1):6-21. doi:10.1111/epi.17115
58. Gotra P, Bhardwaj N, Ludhiadch A, Singh G, Munshi A. Epilepsy and Migraine Shared Genetic and Molecular Mechanisms: Focus on Therapeutic Strategies. *Mol Neurobiol*. Aug 2021;58(8):3874-3883. doi:10.1007/s12035-021-02386-x
59. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069-1077. doi:https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x

60. Cárdenas-Rodríguez N, Carmona-Aparicio L, Pérez-Lozano DL, Ortega-Cuellar D, Gómez-Manzo S, Ignacio-Mejía I. Genetic variations associated with pharmacoresistant epilepsy (Review). *Mol Med Rep*. 2020;21(4):1685-1701. doi:10.3892/mmr.2020.10999
61. Truty R, Patil N, Sankar R, et al. Possible precision medicine implications from genetic testing using combined detection of sequence and intragenic copy number variants in a large cohort with childhood epilepsy. *Epilepsia open*. 2019;4(3):397-408. doi:10.1002/epi4.12348
62. Reif PS, Tsai MH, Helbig I, Rosenow F, Klein KM. Precision medicine in genetic epilepsies: break of dawn? *Expert Rev Neurother*. Apr 2017;17(4):381-392. doi:10.1080/14737175.2017.1253476
63. Sheidley BR, Smith LA, Helbig KL. Genetics of Epilepsy in the Era of Precision Medicine: Implications for Testing, Treatment, and Genetic Counseling. *Current Genetic Medicine Reports*. 2018/06/01 2018;6(2):73-82. doi:10.1007/s40142-018-0139-8
64. Annegers JF, Hauser WA, Anderson VE, Kurland LT. The risks of seizure disorders among relatives of patients with childhood onset epilepsy. *Neurology*. 1982;32(2):174. doi:10.1212/WNL.32.2.174
65. Peljto AL, Barker-Cummings C, Vasoli VM, et al. Familial risk of epilepsy: a population-based study. *Brain*. 2014;137(3):795-805. doi:10.1093/brain/awt368
66. Leu C, Stevelink R, Smith AW, et al. Polygenic burden in focal and generalized epilepsies. *Brain*. Nov 1 2019;142(11):3473-3481. doi:10.1093/brain/awz292
67. Klepper J, Akman C, Armeno M, et al. Glut1 Deficiency Syndrome (Glut1DS): State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group. *Epilepsia Open*. 2020;5(3):354-365. doi:https://doi.org/10.1002/epi4.12414
68. Oates S, Tang S, Rosch R, et al. Incorporating epilepsy genetics into clinical practice: a 360° evaluation. *npj Genomic Medicine*. 2018/05/10 2018;3(1):13. doi:10.1038/s41525-018-0052-9
69. Aung N, Vargas JD, Yang C, et al. Genome-Wide Analysis of Left Ventricular Image-Derived Phenotypes Identifies Fourteen Loci Associated With

- Cardiac Morphogenesis and Heart Failure Development. *Circulation*. 2019;140(16):1318-1330. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041161
70. Haas ME, Aragam KG, Emdin CA, et al. Genetic Association of Albuminuria with Cardiometabolic Disease and Blood Pressure. *Am J Hum Genet*. 2018;103(4):461-473. doi:10.1016/j.ajhg.2018.08.004
71. Kuchenbaecker KB, McGuffog L, Barrowdale D, et al. Evaluation of Polygenic Risk Scores for Breast and Ovarian Cancer Risk Prediction in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(7):djw302. doi:10.1093/jnci/djw302
72. Ibanez L, Dube U, Saef B, et al. Parkinson disease polygenic risk score is associated with Parkinson disease status and age at onset but not with alpha-synuclein cerebrospinal fluid levels. *BMC Neurol*. 2017;17(1):198-198. doi:10.1186/s12883-017-0978-z
73. Horowitz JE, Kosmicki JA, Damask A, et al. Genome-wide analysis in 756,646 individuals provides first genetic evidence that *ACE2* expression influences COVID-19 risk and yields genetic risk scores predictive of severe disease. *medRxiv*. 2021:2020.12.14.20248176. doi:10.1101/2020.12.14.20248176
74. Choi KW, Zheutlin AB, Karlson RA, et al. Physical activity offsets genetic risk for incident depression assessed via electronic health records in a biobank cohort study. *Depression and Anxiety*. 2020;37(2):106-114. doi:https://doi.org/10.1002/da.22967
75. Tadros R, Tan HL, Investigators E-N, et al. Predicting cardiac electrical response to sodium-channel blockade and Brugada syndrome using polygenic risk scores. *Eur Heart J*. 2019;40(37):3097-3107. doi:10.1093/eurheartj/ehz435
76. Natarajan P, Young R, Stitzel NO, et al. Polygenic Risk Score Identifies Subgroup With Higher Burden of Atherosclerosis and Greater Relative Benefit From Statin Therapy in the Primary Prevention Setting. *Circulation*. 2017;135(22):2091-2101. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024436
77. Daly AK. Pharmacogenetics: a general review on progress to date. *British Medical Bulletin*. 2017;124(1):65-79. doi:10.1093/bmb/ldx035
78. Begg EJ, Helsby NA, Jensen BP. Pharmacogenetics of drug-metabolizing enzymes: the prodrug hypothesis. *Pharmacogenomics*. 2012;13(1):83-89. doi:10.2217/pgs.11.134

79. Epi PMC. A roadmap for precision medicine in the epilepsies. *Lancet Neurol.* 2015;14(12):1219-1228. doi:10.1016/S1474-4422(15)00199-4
80. Fahed AC, Philippakis AA, Khera AV. The potential of polygenic scores to improve cost and efficiency of clinical trials. *Nature Communications.* 2022/05/25 2022;13(1):2922. doi:10.1038/s41467-022-30675-z
81. Rosenow F, Strzelczyk A. Individualized epilepsy management: Medicines, surgery, and beyond. *Epilepsy & Behavior.* 2019;91:1-3. doi:10.1016/j.yebeh.2018.09.045
82. Strzelczyk A, Schubert-Bast S, Reese JP, Rosenow F, Stephani U, Boor R. Evaluation of health-care utilization in patients with Dravet syndrome and on adjunctive treatment with stiripentol and clobazam. *Epilepsy & Behavior.* 2014/05/01/ 2014;34:86-91. doi:https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.03.014
83. Balestrini S, Chiarello D, Gogou M, et al. Real-life survey of pitfalls and successes of precision medicine in genetic epilepsies. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 2021;92(10):1044-1052. doi:10.1136/jnnp-2020-325932
84. Wolking S, Schulz H, Nies AT, et al. Pharmacoresponse in genetic generalized epilepsy: a genome-wide association study. *Pharmacogenomics.* 2020;21(5):325-335. doi:10.2217/pgs-2019-0179
85. Löscher W, Klotz U, Zimprich F, Schmidt D. The clinical impact of pharmacogenetics on the treatment of epilepsy. *Epilepsia.* 2009;50(1):1-23. doi:https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01716.x
86. Choi SW, Mak TS, O'Reilly PF. Tutorial: a guide to performing polygenic risk score analyses. *Nat Protoc.* Sep 2020;15(9):2759-2772. doi:10.1038/s41596-020-0353-1
87. Hyman DM, Taylor BS, Baselga J. Implementing Genome-Driven Oncology. *Cell.* 2017;168(4):584-599. doi:10.1016/j.cell.2016.12.015
88. Bauer J. Seizure-inducing effects of antiepileptic drugs: a review. *Acta Neurologica Scandinavica.* 1996;94(6):367-377. doi:https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1996.tb00047.x
89. Leu C, Richardson TG, Kaufmann T, et al. Pleiotropy of polygenic factors associated with focal and generalized epilepsy in the general population. *PLoS One.* 2020;15(4):e0232292-e0232292. doi:10.1371/journal.pone.0232292

90. Paaby AB, Rockman MV. The many faces of pleiotropy. *Trends Genet.* Feb 2013;29(2):66-73. doi:10.1016/j.tig.2012.10.010
91. Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58(4):522-530. doi:https://doi.org/10.1111/epi.13670
92. Kane N, Acharya J, Beniczky S, et al. A revised glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers and updated proposal for the report format of the EEG findings. Revision 2017. *Clinical Neurophysiology Practice.* 2017/01/01/ 2017;2:170-185.
doi:https://doi.org/10.1016/j.cnp.2017.07.002
93. Hirsch LJ, Fong MWK, Leitinger M, et al. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2021 Version. *J Clin Neurophysiol.* Jan 1 2021;38(1):1-29.
doi:10.1097/wnp.0000000000000806
94. Chang CC, Chow CC, Tellier LC, Vattikuti S, Purcell SM, Lee JJ. Second-generation PLINK: rising to the challenge of larger and richer datasets. *Gigascience.* 2015;4:7. doi:10.1186/s13742-015-0047-8
95. Yang J, Lee SH, Goddard ME, Visscher PM. GCTA: a tool for genome-wide complex trait analysis. *Am J Hum Genet.* Jan 7 2011;88(1):76-82.
doi:10.1016/j.ajhg.2010.11.011
96. Auton A, Brooks LD, Durbin RM, et al. A global reference for human genetic variation. *Nature.* Oct 1 2015;526(7571):68-74.
doi:10.1038/nature15393
97. Wolking S, Campbell C, Stapleton C, et al. Role of Common Genetic Variants for Drug-Resistance to Specific Anti-Seizure Medications. *Front Pharmacol.* 2021;12:688386. doi:10.3389/fphar.2021.688386
98. Collaborative E, Chen S, Neale BM, Berkovic SF. Shared and distinct ultra-rare genetic risk for diverse epilepsies: A whole-exome sequencing study of 54,423 individuals across multiple genetic ancestries. *medRxiv.* 2023:2023.02.22.23286310. doi:10.1101/2023.02.22.23286310
99. Epi25 Collaborative. Electronic address jcce, Epi C. Sub-genic intolerance, ClinVar, and the epilepsies: A whole-exome sequencing study of

29,165 individuals. *Am J Hum Genet.* 2021;108(6):965-982.

doi:10.1016/j.ajhg.2021.04.009

100. Nelson SC, Bowen DJ, Fullerton SM. Third-Party Genetic Interpretation Tools: A Mixed-Methods Study of Consumer Motivation and Behavior. *Am J Hum Genet.* Jul 3 2019;105(1):122-131. doi:10.1016/j.ajhg.2019.05.014

101. Ostergren JE, Dingel MJ, McCormick JB, Koenig BA. Unwarranted optimism in media portrayals of genetic research on addiction overshadows critical ethical and social concerns. *J Health Commun.* 2015;20(5):555-65. doi:10.1080/10810730.2014.999895

102. Vermeulen E, Henneman L, van El CG, Cornel MC. Public attitudes towards preventive genomics and personal interest in genetic testing to prevent disease: a survey study. *European Journal of Public Health.* 2013;24(5):768-775. doi:10.1093/eurpub/ckt143

103. Martin AR, Kanai M, Kamatani Y, Okada Y, Neale BM, Daly MJ. Clinical use of current polygenic risk scores may exacerbate health disparities. *Nat Genet.* Apr 2019;51(4):584-591. doi:10.1038/s41588-019-0379-x

104. Lewis ACF, Green RC. Polygenic risk scores in the clinic: new perspectives needed on familiar ethical issues. *Genome Med.* 2021/01/28 2021;13(1):14. doi:10.1186/s13073-021-00829-7

7.2 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: EEG bei einem generalisierten epileptischen Anfall	6
Abbildung 2: Beispiele für SW-Komplexe im EEG.....	7
Abbildung 3: MRT mit potentiell epileptogenem Herd	9
Abbildung 4: Schematische Darstellung eines SNP	12
Abbildung 5: Entstehungsprozess von GWAS-Analysen	13
Abbildung 6: Bildung der „Hauptkohorten“	27
Abbildung 7: Bildung der innereuropäischen Validierungskohorte	28
Abbildung 8: Zustandekommen der Ergebnisse.....	32
Abbildung 9: Vergleich der Erbllichkeit bei erstgradigen Verwandten	36
Abbildung 10: Verteilung spezifischer Epilepsie-Syndrome	37

Abbildung 11: Prävalenz psychiatrischer Komorbiditäten.....	38
Abbildung 12: Häufigkeit von Pharmakoresistenz	39
Abbildung 13: Validierung der Korrelation zwischen GGE-PRS und Pharmakoresistenz.....	40
Tabelle 1: Übersicht über die Ergebnisse, Teil 1	34
Tabelle 2: Übersicht über die Ergebnisse, Teil 2	35

7.3 Abkürzungsverzeichnis

ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
ASM	Anfallssuppressiva (Anti-seizure medication)
ATR	Atropin
BECRS	Benigne Epilepsie des Kindesalters mit Rolandischen Spikes (Benign epilepsy of childhood with rolandic spikes)
BHB	Beta-Hydroxybutyrat
BRCA1/2-Gen	Breast cancer-Gen 1/2
COVID-19	Coronavirus disease 2019
CT	Computertomographie
DDE	Entwicklungs- und epileptische Enzephalopathien (Developmental and epileptic encephalopathies)
DTC-Test	Direct-to-consumer-Test
EEG	Elektroenzephalographie
EKG	Elektrokardiogramm
ESM	Ethosuximid

FE	Fokale Epilepsie
GCTA	Genom-weite Analyse komplexer Eigenschaften (Genome-wide complex trait analysis)
GEFS+	Genetische Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus (Generalized epilepsy with febrile seizures plus)
GGE	Genetisch generalisierte Epilepsie (Genetic generalized epilepsy)
GLUT1	Glucosetransporter 1
GRM	Genetische Beziehungsmatrix (Genetic relationship matrix)
GWAS	Genomweite Assoziationsstudie (Genome-wide association study)
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
HV	Hyperventilation
Hz	Herz (SI-Einheit für Anzahl von Vorgängen pro Sekunde)
IGE	Idiopathisch generalisierte Epilepsie (Idiopathic generalized epilepsy)
ILAE	Internationale Liga gegen Epilepsie (International League Against Epilepsy)
KHK	Koronare Herzkrankheit
LEV	Levetiracetam
MRT	Magnetresonanztomographie
mTOR	Mammalian target of rapamycin
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PI	Studienleiter (Principal investigator)
PRS	Polygener Risikoscore (Polygenic risk score)

PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
PYR	Pyruvat
QC	Qualitätskontrolle (Quality control)
SLC2A1	Solute carrier family 2 member 1
SNP	Einzelnukleotid-Polymorphismus (Single nucleotide polymorphism)
SUDEP	Sudden unexpected death in epilepsy
SW-Komplexe	Spike-wave-Komplexe
UAW	Unerwünschte Arzneimittel-Wirkung

7.4 Liste der Daten beitragenden externen Zentren

Epilepsy Research Centre, Melbourne Brain Centre, University of Melbourne, Melbourne Australia – PI: Prof. Samuel Berkovic, Prof. Ingrid Scheffer

Epilepsy Clinic, Krembil Brain Institute, University Health Network, University of Toronto Canada – PI: Prof. Danielle Andrade

Department of Neuropediatrics, University Medical Center Schleswig-Holstein, Christian-Albrecht University of Kiel, Kiel Germany – PI: Prof. Hiltrud Muhle

Department of Neurology and Epileptology, Hertie Institute for Clinical Brain Research, University Clinic Tübingen, Eberhard Karl University of Tübingen, Tübingen Germany – PI: Prof. Holger Lerche, Prof. Yvonne Weber

Institute of Life Science, Swansea University Medical School, Swansea University, Swansea Wales UK – PI: Prof. Mark Rees

Department of Clinical & Experimental Epilepsy, UCL Queen Square Institute of Neurology, University College London Hospitals, University College London, London UK – PI: Prof. Sanjay Sisodiya, Dr. Costin Leu

Department of Neuroscience, Rehabilitation, Ophthalmology, Genetics and Mother-Child-Sciences DINOEMI, University of Genova, Genova Italy – PI: Prof. Pasquale Striano, Prof. Federico Zara

Department of Medical and Surgical Sciences, Magna Graecia University of Catanzaro, Catanzaro, Italy – PI: Prof. Antonio Gambardella

Pediatric Neurology Unit, A. Meyer Children's Hospital, University of Florence, Florence Italy – PI: Prof. Renzo Guerrini

Department of Experimental Epileptology and Cognition Research, University Bonn Medical Center and Life & Brain Center, University Bonn, Bonn Germany – PI: Prof. Wolfram Kunz

Department of Basic and Clinical Sciences, University of Nicosia Medical School, University of Nicosia, Nicosia Cyprus – PI: Prof. Savvas Papacostas, Dr. Ioanna Kousiapa

IRCCS Institute of Neurological Sciences of Bologna, University of Bologna, Bologna Italy – PI: Prof. Francesca Bisulli

Department of Paediatrics and Child Health, University of Otago, Dunedin New Zealand – PI: Prof. Lynette Sadleir

7.5 Detaillierte Liste der im Questionnaire abgefragten Items

Die folgenden Punkte wurden im Rahmen des Questionnaires für jeden der 108 rekrutierten Patienten abgefragt. In eckigen Klammern ist dabei die jeweils einzigartige Bezeichnung der entsprechenden Tabellenspalte für die Analyse angegeben. Die vollständige Datentabelle kann als separate Excel-Datei beim Autor angefragt werden (E-Mail-Adresse: [In der elektronischen, zur Veröffentlichung vorgesehenen Fassung geschwärzt]).

General data

- Sample # EPI25 [sample_number]
- PRS Group (1=high, 2=low) [prs_group]

- Actual PRS [prs_value]
- Center # [center_code]
- PI email address [pi_email]

Patient data

- Cluster (0=EUR, 1=Outlier_1, 2=Outlier_2, 3=Outlier_3) [ancestry_cluster]
- Age at last Follow-up (years) [age_followup]
- Deceased (0=no, 1=yes, 2=unknown) [deceased_status]
- Age at onset of first generalized seizure type (years) [age_onset_generalized]

Phenotype

- Epilepsy localization (1=generalized, 2=focal) [epilepsy_location]
- Epilepsy syndrome (0=none, 1=genetic generalized epilepsy, 2=generalized epilepsy, 3=epilepsy with generalized tonic-clonic seizures alone, 4=epilepsy with eyelid myoclonias [Jeavons syndrome], 5=epilepsy with myoclonic absences, 6=febrile seizures plus / genetic epilepsy with febrile seizures plus [GEFS plus], 7=childhood absence epilepsy, 8=juvenile absence epilepsy, 9=juvenile myoclonic epilepsy, 10=childhood epilepsy with centro-temporal spikes, 11=focal epilepsy) [epilepsy_syndrome]
- Comment epilepsy syndrome [epilepsy_syndrome_comment]
- Epileptic seizures / seizure types
 - Febrile seizures FS (0=no, 1=yes, 2=unknown) [seizuretype_fs]
 - Age at onset (years) [seizuretype_fs_age_onset]
 - Age at last FS (years) [seizuretype_fs_age_last]
 - Comment febrile seizures (e.g. hemiconvulsive, febrile status epilepticus) [seizuretype_fs_comment]
 - Generalized motor seizure types
 - Generalized tonic-clonic
 - Experienced by patient (0=no, 1=yes) [seizuretype_generalized_gtc_experienced]

- Frequency (please specify over which timespan, eg. "average number of seizures per month in the last 3 months", if available please specify max. seizure frequency/month and longest ever seizure-free interval) [seizuretype_generalized_gtc_frequency]
- Age at onset (years) [seizuretype_generalized_gtc_age_onset]
- Age at last seizure (years) [seizuretype_generalized_gtc_age_last]
- Generalized myoclonic
 - Experienced by patient (0=no, 1=yes) [seizuretype_generalized_gmy_experienced]
 - Frequency (please specify over which timespan, eg. "average number of seizures per month in the last 3 months", if available please specify max. seizure frequency/month and longest ever seizure-free interval) [seizuretype_generalized_gmy_frequency]
 - Age at onset (years) [seizuretype_generalized_gmy_age_onset]
 - Age at last seizure (years) [seizuretype_generalized_gmy_age_last]
- Generalized myoclonic-atonic
 - Experienced by patient (0=no, 1=yes) [seizuretype_generalized_my_a_experienced]
 - Frequency (please specify over which timespan, eg. "average number of seizures per month in the last 3 months", if available please specify max. seizure frequency/month and longest ever seizure-free interval) [seizuretype_generalized_my_a_frequency]
 - Age at onset (years) [seizuretype_generalized_my_a_age_onset]
 - Age at last seizure (years) [seizuretype_generalized_my_a_age_last]

- Generalized myoclonic-tonic-clonic
 - Experienced by patient (0=no, 1=yes)
[seizuretype_generalized_mtc_experienced]
 - Frequency (please specify over which timespan, eg. "average number of seizures per month in the last 3 months", if available please specify max. seizure frequency/month and longest ever seizure-free interval) [seizuretype_generalized_mtc_frequency]
 - Age at onset (years)
[seizuretype_generalized_mtc_age_onset]
 - Age at last seizure (years)
[seizuretype_generalized_mtc_age_last]
- Epileptic spasms
 - Experienced by patient (0=no, 1=yes)
[seizuretype_generalized_esp_experienced]
 - Frequency (please specify over which timespan, eg. "average number of seizures per month in the last 3 months", if available please specify max. seizure frequency/month and longest ever seizure-free interval) [seizuretype_generalized_esp_frequency]
 - Age at onset (years)
[seizuretype_generalized_esp_age_onset]
 - Age at last seizure (years)
[seizuretype_generalized_esp_age_last]
- Generalized motor (all gen. motor seizure types)
 - Experienced by patient (0=no, 1=yes)
[seizuretype_generalized_motor_experienced]
 - Age at onset (years)
[seizuretype_generalized_motor_age_onset]
- Generalized non-motor (absence) seizure types
 - Typical absence
 - Experienced by patient (0=no, 1=yes)
[seizuretype_generalized_tabs_experienced]

- Frequency (please specify over which timespan, eg. "average number of seizures per month in the last 3 months", if available please specify max. seizure frequency/month and longest ever seizure-free interval) [seizuretype_generalized_tabs_frequency]
- Age at onset (years) [seizuretype_generalized_tabs_age_onset]
- Age at last seizure (years) [seizuretype_generalized_tabs_age_last]
- Atypical absence
 - Experienced by patient (0=no, 1=yes) [seizuretype_generalized_aabs_experienced]
 - Frequency (please specify over which timespan, eg. "average number of seizures per month in the last 3 months", if available please specify max. seizure frequency/month and longest ever seizure-free interval) [seizuretype_generalized_aabs_frequency]
 - Age at onset (years) [seizuretype_generalized_aabs_age_onset]
 - Age at last seizure (years) [seizuretype_generalized_aabs_age_last]
- Myoclonic absence
 - Experienced by patient (0=no, 1=yes) [seizuretype_generalized_mabs_experienced]
 - Frequency (please specify over which timespan, eg. "average number of seizures per month in the last 3 months", if available please specify max. seizure frequency/month and longest ever seizure-free interval) [seizuretype_generalized_mabs_frequency]
 - Age at onset (years) [seizuretype_generalized_mabs_age_onset]
 - Age at last seizure (years) [seizuretype_generalized_mabs_age_last]

- Absences (not further specified)
 - Experienced by patient (0=no, 1=yes)
[seizuretype_generalized_aot_experienced]
 - Frequency (please specify over which timespan, eg. "average number of seizures per month in the last 3 months", if available please specify max. seizure frequency/month and longest ever seizure-free interval) [seizuretype_generalized_aot_frequency]
 - Age at onset (years)
[seizuretype_generalized_aot_age_onset]
 - Age at last seizure (years)
[seizuretype_generalized_aot_age_last]
- Eyelid myoclonia
 - Experienced by patient (0=no, 1=yes)
[seizuretype_generalized_em_experienced]
 - Frequency (please specify over which timespan, eg. "average number of seizures per month in the last 3 months", if available please specify max. seizure frequency/month and longest ever seizure-free interval) [seizuretype_generalized_em_frequency]
 - Age at onset (years)
[seizuretype_generalized_em_age_onset]
 - Age at last seizure (years)
[seizuretype_generalized_em_age_last]
- Generalized non-motor (all gen. non-motor seizure types)
 - Experienced by patient (0=no, 1=yes)
[seizuretype_generalized_nonmotor_experienced]
 - Age at onset (years)
[seizuretype_generalized_nonmotor_age_onset]
- Generalized other seizure types / other seizure
 - Experienced by patient (0=no, 1=yes; if yes, please describe in right column)

- [seizuretype_generalized_other_experienced];
 - [seizuretype_generalized_other_experienced_describe]
- Frequency (please specify over which timespan, eg. "average number of seizures per month in the last 3 months", if available please specify max. seizure frequency/month and longest ever seizure-free interval)
 - [seizuretype_generalized_other_frequency]
- Age at onset (years)
 - [seizuretype_generalized_other_age_onset]
- Age at last seizure (years)
 - [seizuretype_generalized_other_age_last]
- Comment generalized seizures
 - [seizuretype_generalized_comment]
- Focal seizure types
 - Focal (not further specified)
 - Experienced by patient (0=no, 1=yes)
 - [seizuretype_focal_nonspec_experienced]
 - Frequency (please specify over which timespan, eg. "average number of seizures per month in the last 3 months", if available please specify max. seizure frequency/month and longest ever seizure-free interval)
 - [seizuretype_focal_nonspec_frequency]
 - Age at onset (years)
 - [seizuretype_focal_nonspec_age_onset]
 - Age at last seizure (years)
 - [seizuretype_focal_nonspec_age_last]
 - Focal aware
 - Experienced by patient (0=no, 1=yes)
 - [seizuretype_focal_aware_experienced]
 - Frequency (please specify over which timespan, eg. "average number of seizures per month in the last 3 months", if available please specify max. seizure

- frequency/month and longest ever seizure-free interval) [seizuretype_focal_aware_frequency]
 - Age at onset (years) [seizuretype_focal_aware_age_onset]
 - Age at last seizure (years) [seizuretype_focal_aware_age_last]
 - Focal impaired awareness
 - Experienced by patient (0=no, 1=yes) [seizuretype_focal_iaw_experienced]
 - Frequency (please specify over which timespan, eg. "average number of seizures per month in the last 3 months", if available please specify max. seizure frequency/month and longest ever seizure-free interval) [seizuretype_focal_iaw_frequency]
 - Age at onset (years) [seizuretype_focal_iaw_age_onset]
 - Age at last seizure (years) [seizuretype_focal_iaw_age_last]
 - Comment focal seizures [seizuretype_focal_comment]
- Non-epileptic psychogenic seizures
 - Existent (0=no, 1=yes, 2=unknown) [nonepileptic_seizures_existent]
 - Age at onset (years) [nonepileptic_seizures_age_onset]
 - Frequency (please specify time-span) [nonepileptic_seizures_frequency]
- Comorbidities
 - Psychiatric disorders
 - Existent (0=none, 1=depression, 2=anxiety disorder, 3=psychosis, 4=personality disorder, 5= autism spectrum disorder, 6=suicide attempts, 7=unknown, 8=other-please describe in right column) [comorb_psychdisorders_existent]; [comorb_psychdisorders_existent_describe]

- Experienced or experiencing one or more (0=no, 1=yes, 2=unknown) [comorb_psychdisorders_atleastone]
 - Age of onset (years) [comorb_psychdisorders_age_onset]
 - Status at last follow-up (0=remitted, 1=persistent, 2=unknown) [comorb_psychdisorders_followup_status]
- Behavioural problems (0=none, 1= yes, 2=unknown; if yes, please describe in right column) [comorb_behaviour_present]; [comorb_behaviour_present_describe]
- Intellectual disability (0=no, 1=yes, 2=unknown) [comorb_inteldis_present]
- Grade of intellectual disability/IQ [comorb_inteldis_present_describe]
- Neuropsychological testing (0=none, 1=yes, 2=unknown; if yes, please describe results in right column) [comorb_neuropsychtesting_conducted]; [comorb_neuropsychtesting_conducted_results]
- Development
 - Birth / neonatal period
 - Pre- or perinatal complications / abnormalities (0=none, 1=yes, 2=unknown; if yes, please describe in right column) [develop_perinatcomp_experienced]; [develop_perinatcomp_experienced_describe]
 - Neonatal to childhood
 - Development until first seizure (0=normal, 1=abnormalities present, 2=unknown; if abnormalities present, please describe in right column) [develop_infancyabnorm_preonset_existent]; [develop_infancyabnorm_preonset_existent_describe]
 - Development after onset of seizures (0=normal, 1=abnormalities present, 2=unknown; if abnormalities present, please describe in right column) [develop_infancyabnorm_postonset_existent]; [develop_infancyabnorm_postonset_existent_describe]

- Milestones (Sit, stand, walk, speech; if present please indicate age; 0=normal, 1=abnormalities present, 2=unknown; if abnormalities present, please describe in right column) [develop_infancyabnorm_milestones]; [develop_infancyabnorm_milestones_describe]
- Childhood to adult
 - Further abnormalities / later onset regression (0=none, 1=abnormalities present, 2=unknown; if abnormalities present, please describe in right column) [develop_laterabnorm_existent]; [develop_laterabnorm_existent_describe]
 - (School) education / graduation [develop_education]
- Neurological examination (Cranial nerves, motor, sensory, reflexes, gait, coordination; 0=normal, 1=abnormalities present, 2=unknown; if abnormalities present, please describe in right column) [neuro_examination_conducted]; [neuro_examination_conducted_results]
- Dysmorphic features (0=none, 1=dysmorphic features present, 2=unknown; if dysmorphic features present, please describe in right column) [dysmorphic_features]; [dysmorphic_features_describe]
- EEG
 - Routine EEG
 - Influencing factors (e.g. medication, metabolic disease; 0=none, 1=AED [excl. Benzos], 2=Benzos, 3=AED Reduction, 4=Sleep Deprivation, 5=HV, 6=Postiktal, 99=unknown) [eeg_factors]
 - Background activity (Hz; 1=Normal alpha, 2=Slowing of background, 3=Gen. Slowing, 4=Hypsarrhythmia, 99=unknown) [eeg_background]
 - Non-epileptic abnormalities (0=None, 1=Structural lesion, 2=Cerebral dysfunction, 3=Photic driving, 99=unknown) [eeg_nonpileptic_abnormalities]

- Epileptic discharges (0=none, 1=generalized, 2=regional/multiregional, 3=regional and generalized, 99=unknown) [eeg_discharges]
- Epileptic discharges generalization (0=not generalized, 1=generalized, 99=unknown) [eeg_discharges_generalization]
- 3Hz Spike wave complexes present (0=no, 1=yes, 99=unknown) [eeg_swc_present]
- Polyspikes (0=no, 1=yes, 99=unknown) [eeg_polyspikes]
- Average SWC frequency (Hz) [eeg_swc_frequency]
- Seizure pattern localization (0=none, 1=generalized, 2=focal, 99=unknown) [eeg_pattern_loc]
- Seizure pattern duration (Seconds) [eeg_pattern_dur]
- Seizure pattern frequency (Hz) [eeg_pattern_frq]
- Seizure pattern clinical correlate present (0=no, 1=yes, 99=unknown) [eeg_pattern_clc]
- Spike wave complex number (If SWC present - number: 0=unknown, 1=less than 5/recording, 2=more than 5/recording but less than 1/min, 3=more than 5/recording and more than 1/min) [eeg_swc_number]
- Photostimulation effect
 - Photoparoxysmal response (0=no, 1=yes, 99=unknown) [eeg_photoparoxysmal_resp]
 - Photoparoxysmal response grade (0=None, 1=Generalized, 2=Occipital, 3=Other focal, 4=Non-epileptiform, 99=unknown) [eeg_photoparoxysmal_resp_grade]
- Hyperventilation effect (0=no change, 1=trigger SW, 2=aggravation, 3=trigger seizure, 4=abnormal, 5=not further classified, 99=unknown/not reported) [eeg_hyperventilation_effect]

- Video-EEG-Monitoring (Please describe, type of video-eeg-monitoring, non-epileptic abnormalities, epileptic discharges, seizure pattern) [eeg_video_describe]
- Imaging
 - Age at diagnostic (years) [img_age]
 - Imaging type (0=MRI, 1=CT, 2=unknown, 3=not done) [img_type]
 - Results (0=normal, 1=abnormalities present, 2=unknown; if abnormalities present, please describe in right column) [img_abnorm_present]; [img_abnorm_present_describe]
- Therapy
 - AED
 - Current anticonvulsive medication
 - Name(s) [aed_names]
 - Dosage and side effects for each [aed_dosages_sideeffects]
 - Pharmakoresponse to all current and previous AED
 - Please indicate name & max. dosage of each AED, including combinations (eg. "LEV 2000mg/d" or "LEV 2000mg/d + LTG 300mg/d") [aed_response_combinations]
 - Responsive (=seizure free >1 year; 0=no, 1=yes, 2=unknown, 3=not classifiable) [aed_response_responsive]
 - Medication with VPA (0=no, 1=yes, 2=unknown) [VPA_anytime]
 - Drug resistance (see Kwan, P et al 2010; 0=no, 1=yes, 2=unknown, 3=not classifiable) [aed_response_resistance]
 - Responsive (=seizure free >1 year) to any AED (0=no, 1=yes, 2=unknown, 3=not classifiable) [aed_response_any]
 - Comment AED [aed_comment]
 - Psychiatric medication (Name) [psych_medication]

- Family history (if available, please attach a pedigree)
 - History of consanguinity (0=no, 1=yes, 2=unknown) [fam_consanguinity]
 - Number of first degree relatives [fam_number_relatives]
 - Number of affected first degree relatives [fam_number_relatives_affected]
 - At least one first degree relative affected (0=no, 1=yes, 2=unknown) [fam_atleastone_epi]
 - For affected relatives specify epilepsy syndrome and age of onset [fam_affected_syndrome_onset]
 - Comorbidities relatives
 - Neuropsychiatric disorders (0=none, 1=depression, 2=anxiety disorder, 3=psychosis, 4=personality disorder, 5=autism spectrum disorder, 6=suicide attempts, 7=unknown, 8=other-please describe) [fam_neuropsych_present]
 - At least one relative affected by neuropsychiatric disorder (0=no, 1=yes, 2=unknown) [fam_atleastone_neuropsych]
 - Comment relatives [fam_comment]

Additional informations [additional_comment]

7.6 Publikation

Vorliegende Ergebnisse dieser Arbeit stehen zum Zeitpunkt der Einreichung beim Promotionsbüro der Goethe-Universität Frankfurt am Main (Februar 2024) außerdem in Form eines englischsprachigen Papers kurz vor Einreichung bei einem internationalen peer review journal.

7.7 Danksagung

[In der elektronischen, zur Veröffentlichung vorgesehenen Fassung geschwärzt]

7.8 Lebenslauf

[In der elektronischen, zur Veröffentlichung vorgesehenen Fassung geschwärzt]

7.9 Schriftliche Erklärung

[In der elektronischen, zur Veröffentlichung vorgesehenen Fassung geschwärzt]