

## Zusammenfassung

Epilepsie ist eine komplexe Erkrankung, die durch wiederkehrende Anfälle charakterisiert ist und eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen weltweit darstellt. Epilepsie ist klinisch heterogen und wird von der *International League Against Epilepsy* in vier Haupttypen unterteilt: Fokale Epilepsien (FE), genetisch generalisierte Epilepsien (GGE), kombinierte generalisierte und fokale Epilepsien und unklassifizierbare Epilepsien mit nicht identifizierten Anfallstypen (UE). Anfälle können auch außerhalb des Epilepsiespektrums auftreten, wie dies bei den sogenannten psychogenen nicht-epileptischen Anfällen (PNES) der Fall ist. Obwohl Epilepsie genetisch determiniert ist, sind nur wenige genetische Faktoren für die häufigen Epilepsien bekannt. Eine genetische Grundlage für PNES wurde spekuliert, jedoch nie untersucht. Ziel dieser Dissertation ist es daher, seltene genetische Faktoren zu charakterisieren und zu identifizieren, die mit allen Epilepsiehaupttypen und mit PNES assoziiert sind. Die vorliegende kumulative Dissertation schließt genomische Daten von mehr als 10.000 Epilepsie-Patienten ein und basiert auf vier Studien:

Die erste Studie bewertet Gene und seltene genetische Varianten neu, die zuvor als krankheitsassoziiert bei Patienten mit verschiedenen Arten von läSIONalen fokalen Epilepsien (LFE) eingestuft wurden. Fehlklassifizierte Gene oder Varianten können zu einer falschen Diagnose und letztendlich zu einer fehlgeleiteten Behandlung führen. Dabei wurden die aktuellsten *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) Richtlinien für die Interpretation von Varianten herangezogen. Wir klassifizierten nur 63,6% der Gene als wahrscheinlich krankheitsassoziiert. Ebenso konnten wir nur 39,6% der Varianten als pathogen nach ACMG Richtlinien einstufen. Um die Interpretation der genetischen Varianten insbesondere in läSIONalen fokalen Epilepsien zu verbessern, haben wir rationale Richtlinien für die Varianteninterpretation optimiert. Zudem beinhaltet der präsentierte Evaluierungsansatz eine von uns selbst entwickelte, bioinformatische Methode, die alle gängigen Scores zur Pathogenitätsvorhersage einer Variante in einem Genkontext ordnet.

In meiner zweiten Studie wurden seltene genetische Varianten und die Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei LFE Patienten untersucht. Bis heute wurde die genetische Disposition von verschiedenen LFE Typen nicht verglichen. Daher sequenzierten wir läSIONales Gehirngewebe von Patienten mit Hippocampussklerose, Gangliogliom, dysembryoplastischen neuroepitheliale Tumor und fokaler kortikaler Dysplasie. Der größte Anteil potentiell pathogener Varianten nach ACMG Richtlinien wurde bei Patienten mit Gangliogliom (43,75%; alle somatisch) gefunden, gefolgt von Patienten mit dysembryoplastischem neuroepitheliale Tumor (37,5%; alle somatisch) und in 20% der

fokalen kortikalen Dysplasie Patienten (13,33% somatisch, 6,67% in Keimbahn). Darüber hinaus identifizierten wir genetische Varianten, die möglicherweise an der Ätiologie der Hippocampusklerose beteiligt sind. Diese Studie vergleicht erstmals die genetische Disposition in den vier Hauptläsionsentitäten bei Patienten mit fokalen Epilepsien.

In meiner dritten Studie charakterisierten wir häufige (Frequenz innerhalb der Probanden > 1%) und seltene genomische Strukturvarianten, sogenannte Kopienzahlvariationen (CNV) in allen Epilepsiehaupttypen. Es ist unklar, ob die zuvor beobachteten Assoziationen Epilepsietyp-spezifisch sind und ob Risikofaktoren außerhalb bekannter Bereiche mit hoher Deletionsrate (*CNV-hotspots*) in Epilepsiepatienten liegen. Daher führten wir eine genomweite CNV-Analyse in einer Probanden-Kontroll-Kohorte von 11.246 Probanden mit Epilepsie und 7.318 Kontrollen durch. Zum ersten Mal wurden fokale Epilepsien mit und ohne Läsion getrennt voneinander analysiert. Wir identifizierten neue Epilepsie-assoziierte CNVs, die die Loci 9p11.2 - 9q21.11 überlappten, in GGE, LFE und UE. Darüber hinaus fand sich eine signifikante Anreicherung von Deletionen außerhalb von *CNV-hotspots*. Unsere Ergebnisse erweitern die Liste der Kandidaten-CNVs für bestimmte Epilepsietypen und charakterisieren deren phänotypisches Spektrum.

Die vierte Studie überprüfte das Vorliegen einer genetischen Disposition bei Patienten mit sogenannten psychogenen nicht-epileptischen Anfällen (PNES). Eine mögliche genetische Ätiologie von PNES wurde zuvor nicht identifiziert. Wir genotypisierten und sequenzierten 102 PNES-Patienten und 448 Patienten mit fokaler- oder generalisierter Epilepsie. Hierfür wurde der Anteil an nach ACMG Richtlinien pathogenen CNVs und pathogenen Einzelnukleotidvarianten in PNES-Patienten im Vergleich zu Patienten mit häufigen Epilepsien analysiert. Wir konnten feststellen, dass PNES-Patienten und Epilepsiepatienten einen vergleichbaren Grad an genetischer Disposition in Genen tragen, die mit Epilepsie, neurologischen Störungen oder psychiatrischen Störungen assoziiert sind (PNES: 9.8%; FE: 6.36%; GE: 1.82%;  $3 \times 2 \chi^2 = 3.37$ ,  $P=0.19$ ). Unsere Ergebnisse zeigen erstmals, dass genetische Faktoren, wie auch in der Ätiologie von Epilepsie, wahrscheinlich bei PNES und/oder deren Komorbiditäten eine Rolle spielen.

Fazit: Unsere Studien erweitern das Spektrum von bekannten Risikofaktoren in Epilepsien und verfeinern die funktionelle Interpretation von potentiell pathogenen Varianten. Darüber hinaus, zeigen wir, dass genetische Faktoren möglicherweise eine Rolle in PNES spielen. Klinische Gentests werden bei pädiatrischen Epilepsien in modernen Krankenhäusern heutzutage fast routinemäßig angewendet. Der zunehmende Einsatz von Gentests und die korrekte Interpretation von Varianten, werden unser Verständnis der komplexen genetischen

Architektur der Epilepsien in Zukunft verbessern und auch in Epilepsiepatienten zu Präzisionsmedizin führen.