

Aus der
Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin VI
(Schwerpunkt: Psychosomatische Medizin und Psychotherapie)

**Der Einfluss von genetischen, gemeinsamen und
individuellen Umwelteinflüssen auf die Auswirkungen der
COVID-19-Pandemie bei monozygoten und dizygoten
Zwillingen – die *TwinCORD-COVID* Studie**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Rupp, Sophia Kristina

2024

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. S. Zipfel

2. Berichterstatter: Professor Dr. O. Rieß

3. Berichterstatter: Professor Dr. J. Tesarz

Tag der Disputation: 05.04.2024

Für Mam.

Inhaltsverzeichnis

I. Tabellenverzeichnis	IV
II. Abbildungsverzeichnis	V
III. Abkürzungsverzeichnis	VII
IV. Genderhinweis	VIII
1. Einleitung und wissenschaftliche Grundlage	1
1.1 COVID-19.....	1
1.1.1 Epidemiologie	1
1.1.2 SARS-CoV-2 und Virusvarianten.....	2
1.1.3 Risikofaktoren für schwere Verläufe	4
1.1.4 Long-COVID	5
1.2 Zwillingsforschung	7
1.2.1 Einführung	7
1.2.2 Zwillingskohorten in Deutschland	9
1.2.3 Wissensstand zu konkordanten und diskordanten Erkrankungen ..	9
1.3 Fragestellungen und Ziele der Arbeit.....	12
2. Ergebnisse	14
2.1 Publikation 1: Genetics, shared environment, or individual experience? A cross-sectional study of the health status following SARS-CoV-2 infection in monozygotic and dizygotic twins.....	14
2.1.1 Publikationsdaten	14
2.1.2 Autoren	14
2.1.3 Zusammenfassung	14
2.1.4 Manuskript	16
2.2 Publikation 2: Is the pandemic wearing us out? A cross-sectional study of the prevalence of fatigue in adult twins without previous SARS-CoV-2 infection.....	26

2.2.1	Publikationsdaten	26
2.2.2	Autoren	26
2.2.3	Zusammenfassung	26
2.2.4	Manuskript	28
3.	Diskussion	41
3.1	Diskussion der Methodik	41
3.1.1	Probanden und Studiendesign	41
3.1.2	Bestimmung der Zygotie	43
3.1.3	Messung der Symptomschwere	43
3.1.4	Messung der Fatigue	45
3.1.5	Intraklassen-Korrelationen und Falconer-Formeln	46
3.2	Diskussion der Ergebnisse	49
3.2.1	Der Einfluss von Genetik und Umwelt auf den klinischen Verlauf nach einer SARS-CoV-2-Infektion	49
3.2.2	Die Rolle von Genen und Umwelteinflüssen auf die Anfälligkeit und Schwere einer Pandemie-assoziierten Fatigue	52
3.3	Schlussfolgerung und Ausblick	57
4.	Zusammenfassung	60
5.	Literaturverzeichnis	63
6.	Erklärung zum Eigenanteil	75
6.1	Publikation 1: Genetics, shared environment, or individual experience? A cross-sectional study of the health status following SARS-CoV-2 infection in monozygotic and dizygotie twins	76
6.2	Publikation 2: Is the pandemic wearing us out? A cross-sectional study of the prevalence of fatigue in adult twins without previous SARS-CoV-2 infection	78
7.	Veröffentlichungen	80

8. Danksagung	81
9. Lebenslauf	82

I. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zwillingsstudien zu psychiatrischen Krankheitsbildern.	11
--	----

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ausdruck (erste Seite) von Publikation 1 aus dem Journal "Frontiers in Psychiatry".	16
Abbildung 2: Ausdruck (zweite Seite) von Publikation 1 aus dem Journal "Frontiers in Psychiatry".	17
Abbildung 3: Ausdruck (dritte Seite) von Publikation 1 aus dem Journal "Frontiers in Psychiatry".	18
Abbildung 4: Ausdruck (vierte Seite) von Publikation 1 aus dem Journal "Frontiers in Psychiatry".	19
Abbildung 5: Ausdruck (fünfte Seite) von Publikation 1 aus dem Journal "Frontiers in Psychiatry".	20
Abbildung 6: Ausdruck (sechste Seite) von Publikation 1 aus dem Journal "Frontiers in Psychiatry".	21
Abbildung 7: Ausdruck (siebte Seite) von Publikation 1 aus dem Journal "Frontiers in Psychiatry".	22
Abbildung 8: Ausdruck (achte Seite) von Publikation 1 aus dem Journal "Frontiers in Psychiatry".	23
Abbildung 9: Ausdruck (neunte Seite) von Publikation 1 aus dem Journal "Frontiers in Psychiatry".	24
Abbildung 10: Ausdruck (zehnte Seite) von Publikation 1 aus dem Journal "Frontiers in Psychiatry".	25
Abbildung 11: Ausdruck (erste Seite) von Publikation 2 aus dem Journal "Journal of Clinical Medicine".	28
Abbildung 12: Ausdruck (zweite Seite) von Publikation 2 aus dem Journal "Journal of Clinical Medicine".	29
Abbildung 13: Ausdruck (dritte Seite) von Publikation 2 aus dem Journal "Journal of Clinical Medicine".	30
Abbildung 14: Ausdruck (vierte Seite) von Publikation 2 aus dem Journal "Journal of Clinical Medicine".	31

Abbildung 15: Ausdruck (fünfte Seite) von Publikation 2 aus dem Journal "Journal of Clinical Medicine". 32

Abbildung 16: Ausdruck (sechste Seite) von Publikation 2 aus dem Journal "Journal of Clinical Medicine"..... 33

Abbildung 17: Ausdruck (siebte Seite) von Publikation 2 aus dem Journal "Journal of Clinical Medicine"..... 34

Abbildung 18: Ausdruck (achte Seite) von Publikation 2 aus dem Journal "Journal of Clinical Medicine". 35

Abbildung 19: Ausdruck (neunte Seite) von Publikation 2 aus dem Journal "Journal of Clinical Medicine"..... 36

Abbildung 20: Ausdruck (zehnte Seite) von Publikation 2 aus dem Journal "Journal of Clinical Medicine"..... 37

Abbildung 21: Ausdruck (elfte Seite) von Publikation 2 aus dem Journal "Journal of Clinical Medicine". 38

Abbildung 22: Ausdruck (zwölfte Seite) von Publikation 2 aus dem Journal "Journal of Clinical Medicine"..... 39

Abbildung 23: Ausdruck (dreizehnte Seite) von Publikation 2 aus dem Journal "Journal of Clinical Medicine"..... 40

Abbildung 24: Ablauf des Kohortenaufbaus 41

III. Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body-Mass-Index
c^2	gemeinsame Umwelteinflüsse (<i>shared environment</i>)
COVID-19	Coronavirus disease 2019
DZ	dizygot
e^2	nicht-geteilte Umwelteinflüsse (<i>non-shared-environment</i>)
GWAS	genomweite Assoziationsstudien
h^2	Erblichkeit (<i>heritability</i>)
ICC(1))	Intraklassen-Korrelation 1. Art
LFS	Lockdown/ Pandemic Fatigue Scale
M.	<i>Morbus</i>
MFI	Multidimensionales-Fatigue-Inventar
MZ	monozygot
NICE	National Institute of Health and Care Excellence
R_0	Basisreproduktionszahl
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2

IV. Genderhinweis

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern in dieser Arbeit nur die männliche Form von Probanden bzw. Patienten verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform soll keine Benachteiligung des weiblichen Geschlechts oder anderer Geschlechter implizieren und beinhaltet keine Wertung.

1. Einleitung und wissenschaftliche Grundlage

Dieses Kapitel ergänzt und fundiert Angaben zu den Einleitungen der Publikationsmanuskripte (siehe Kapitel 2.1 und Kapitel 2.2). Es werden nachfolgend epidemiologische Daten zu COVID-19, SARS-CoV-2 Virusvarianten sowie unterschiedliche Krankheitsverläufe mit besonderem Fokus auf das Symptom Fatigue näher beschrieben. Des Weiteren wird auf den aktuellen Stand der Zwillingforschung zu COVID-19 sowie die daraus resultierende Fragestellung und Zielsetzung der Promotion (siehe Kapitel 1.3) detailliert eingegangen.

1.1 COVID-19

1.1.1 Epidemiologie

Im Dezember 2019 wurde in Wuhan, China, eine Häufung schwerer Atemwegserkrankungen unbekannter Ursache festgestellt. Kurz darauf wurde der verursachende Erreger als neuartiges Coronavirus identifiziert und als „Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2“ (SARS-CoV-2) bezeichnet (Wu and McGoogan, 2020). Weltweit gab es seither 763.740.140 gemeldete COVID-19 Fälle (Stand April 2023), davon sind 6.908.554 Todesfälle im Zusammenhang mit der Infektion bekannt (World Health Organization, 2023). In Deutschland sind seit Beginn der Pandemie 38.396.459 bestätigte Fälle gemeldet worden. Die Zahl der Todesfälle liegt (Stand April 2023) deutschlandweit aktuell bei 172.635 (World Health Organization, 2023).

Für die Bestimmung der Schwere und des Ausmaßes einer Infektionskrankheit sowie für die Planung von Maßnahmen zur Eindämmung ihrer Ausbreitung ist die Schätzung der Basisreproduktionszahl (R_0) unerlässlich (Kwok et al., 2019). R_0 gibt an, wie viele Personen ein Infizierter durchschnittlich ansteckt (Anderson and May, 1991). Für den Wildtyp von SARS-CoV-2 wurde R_0 in mehreren systematischen Reviews mit 2,8 bis 3,8 angegeben (Grasselli et al., 2020, Rieg et al., 2020). Allerdings wurden für neuere Virusvarianten mit höherer

Übertragbarkeit folglich auch weitaus höhere R_0 -Werte ermittelt (siehe Kapitel 1.1.2). In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2022 reichten die Schätzungen von R_0 für COVID-19 von 0,4 bis 12,58 (Dhungel et al., 2022). Insgesamt verdeutlichen die Ergebnisse dieser Metaanalyse also, dass die große Heterogenität der zahlreichen Studien ein großes Problem für die Verwendung des R_0 -Wertes im Rahmen von Risikobewertungen bezüglich des Seuchenrisikos darstellt. Zukünftig wird also noch viel theoretische und praktische Arbeit erforderlich sein, um die Dynamik von neu auftretenden Infektionsgeschehen vollständig zu verstehen und angemessen einordnen zu können.

1.1.2 SARS-CoV-2 und Virusvarianten

SARS-CoV-2 gehört zur Gattung der Beta-Coronaviren und wurde 2020 als Auslöser von COVID-19 identifiziert (Boechat et al., 2021). Weitere Viren, die zu dieser Gattung gehören sind beispielsweise die humanen Coronaviren HKU1 und OC43, die ebenfalls Erkältungssymptome auslösen können (Corman et al., 2018). Insgesamt sind Coronaviren unter Säugetieren und Vögeln weit verbreitet und führen bei Infektion eines Menschen vorwiegend zu milden Erkältungskrankheiten (Corman et al., 2018). Coronaviren können allerdings auch schwere Lungenentzündungen hervorrufen.

Um in die Wirtszelle des Menschen zu gelangen und eine Infektion hervorzurufen, nutzt SARS-CoV-2 das Enzym ACE-2 als Rezeptor (Beyerstedt et al., 2021). Dieses Enzym liegt mit hoher Dichte vor allem im Atemwegstrakt sowie im Darm, aber auch in geringerer Konzentration in anderen Organen des Menschen vor (Beyerstedt et al., 2021).

Die Übertragung von SARS-CoV-2 erfolgt hauptsächlich über die respiratorische Aufnahme virushaltiger Partikel in Form von Aerosolen oder Tröpfchen (Wang et al., 2021a). Diese Partikel entstehen beispielsweise beim Sprechen, Niesen oder Husten und können sich über die Luft in geschlossenen Räumen verteilen. Die Übertragungswahrscheinlichkeit und die Inhalationsdosis hängen somit auch von der Luftbewegung, der Temperatur und der Belüftung des Raumes ab (Wang et al., 2021a, Asadi et al., 2019). Die potenzielle

Übertragung über kontaminierte Oberflächen kann aktuell ebenfalls nicht ausgeschlossen werden (Liu et al., 2021, van Doremalen et al., 2020). Weitere potenzielle Übertragungswege, die bisher nicht ausgeschlossen werden konnten, sind eine Eintrittspforte über die Konjunktiven (Yunyun et al., 2020) sowie die Ansteckung über nachgewiesene Erreger im Stuhl von Infizierten (Wang et al., 2020).

Das klinische Erscheinungsbild einer Infektion mit SARS-CoV-2 weist ein breites Spektrum auf, das von asymptomatischen Verläufen über das akute Atemnotsyndrom oder chronisch anhaltende Symptome (siehe Kapitel 1.1.3) bis hin zum Tod reicht (Giri et al., 2021a). Insgesamt muss bei der Betrachtung der Symptome zwischen hospitalisierten und nicht-hospitalisierten Patienten mit mildereren Verläufen unterschieden werden: Zu den häufigsten Symptomen einer akuten Infektion bei hospitalisierten Patienten gehören Fieber, Husten, Dyspnoe und Fatigue (Al Maqbali et al., 2022, Li et al., 2021a, Sun et al., 2020) sowie gastrointestinale Symptome (Jiang et al., 2020, Al Maqbali et al., 2022). Die Prävalenz dieser Symptome bei nicht-hospitalisierten Patienten scheint deutlich geringer zu sein (Mizrahi et al., 2020). Weitere Symptome, die häufig bei Patienten mit mildereren Krankheitsverläufen vorkommen sind Myalgien, Rhinorrhoe sowie Geschmacks- und Geruchsstörungen (Mizrahi et al., 2020).

Das Erscheinungsbild und die Symptomschwere einer SARS-CoV-2-Infektion sowie die Übertragbarkeit hängen allerdings auch von der jeweiligen SARS-CoV-2-Virusvariante ab: Seit Beginn der SARS-CoV-2-Verbreitung erwerben die Viren zahlreiche Mutationen, die Aminosäureaustausche zur Folge haben, und so zu einer Veränderung des Erregergenoms führen (Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses, 2020). Diese Veränderungen wirken sich auf verschiedene Erregereigenschaften wie zum Beispiel die Übertragbarkeit oder die Schwere des Krankheitsverlaufs aus. So gehen Infektionen mit der sogenannten Alpha (B.1.1.7)-Variante mit einer erhöhten Sterblichkeitsrate im Vergleich zu früheren Virusvarianten einher (Challen et al., 2021), während im Vergleich dazu die Delta (B.1.617.2)-Variante mit einer geschätzten R_0 von 6-7 vor allem durch eine deutlich höhere Übertragbarkeit (Burki, 2021) und eine

gleichzeitig erhöhte Hospitalisierungsrate und Virulenz ausgezeichnet ist (Sheikh et al., 2021). Die aktuell weltweit vorherrschende Omikron (B.1.1.529)-Variante mit zahlreichen Sublinien divergiert mit ca. 50 Aminosäureaustauschen deutlich von dem Genom des Indexvirus (Greaney et al., 2021). Die Omikron-Variante zeichnet sich durch eine immens erhöhte Übertragbarkeit im Vergleich zu den anderen bisher bekannten SARS-CoV-2-Varianten aus (Ito et al., 2022, Yamasoba et al., 2022). Weiterhin wird eine potenzielle Immunevasion der Virusvariante im Sinne von häufigen Infektionen und Reinfektionen trotz Impfung beschrieben (Brandal et al., 2021, Eggink et al., 2022). Insgesamt ist also bekannt, dass die Virusvarianten der früheren Infektionswellen offenbar schwerere, akute Infektionen verursachen als die späteren Varianten des SARS-CoV-2-Virus (Antonelli et al., 2022a, Liane et al., 2022). Des Weiteren scheint die jeweilige Virusvariante auch die Prävalenz und das Erscheinungsbild von chronischen Symptomen zu beeinflussen (Ballouz et al., 2023, Wise, 2022, Liane et al., 2022).

1.1.3 Risikofaktoren für schwere Verläufe

Dieses Unterkapitel soll einen Überblick über bisher bekannte Risikofaktoren für schwere und prolongierte COVID-19-Verläufe geben. Schwere Krankheitsverläufe werden häufiger bei den folgenden Personengruppen beobachtet:

- Männliches Geschlecht (Li et al., 2021b, Tazerji et al., 2022)
- Höheres Alter (Thompson et al., 2022)
- Adipositas (Li et al., 2021b, Kristensen et al., 2022, Vulturar et al., 2022)
- Nikotin-Abusus (Mattey-Mora et al., 2022, Patanavanich et al., 2023)
- Personen mit Trisomie 21 (Clift et al., 2021, Malle et al., 2021)
- Schwangere (Takla et al., 2021)
- Personen mit folgenden Vorerkrankungen: Immunschwäche (SeyedAlinaghi et al., 2022), kardiovaskuläre Erkrankungen (Treskova-Schwarzbach et al., 2021), Diabetes mellitus (Singh and Khunti, 2022), chronische Lungenerkrankung (Halpin et al., 2021), chronische

Nierenerkrankung, chronische Lebererkrankung (Treskova-Schwarzbach et al., 2021).

Insgesamt ist eine generelle Festlegung zur Einstufung in eine Risikogruppe allerdings nur bedingt möglich, da die erhebliche Vielfalt verschiedener potenziell prädisponierender Vorerkrankungen sowie die Vielzahl anderer Einflussfaktoren eine präzise Risikoeinschätzung sehr komplex machen (Robert Koch Institut, 2021) – zumal schwere Krankheitsverläufe auch bei jüngeren Personen (Cunningham et al., 2020) oder Personen ohne bekannte Vorerkrankungen (Huang et al., 2020, Cummings et al., 2020) möglich sind.

1.1.4 Long-COVID

Nachdem im Jahr 2020 die COVID-19-Pandemie ausgebrochen ist, wird auch immer deutlicher, dass ein Teil der Infizierten nach der Genesung weiterhin Symptome aufweist. Es gibt mehrere Bezeichnungen für den Zustand von Patienten, die über anhaltende Symptome berichten, zum Beispiel Long-COVID, postakutes COVID-19 oder Post-COVID-19-Syndrom (Stengel et al., 2021). Auf der Grundlage der NICE-Leitlinie wird Long-COVID definiert als Symptome, die während oder nach einer Infektion mit SARS-CoV-2 auftreten und länger als vier Wochen andauern (Sivan and Taylor, 2020). Weiterhin empfiehlt NICE die Verwendung des Begriffs Post-COVID-19-Syndrom für Personen mit einer Symptombdauer von mindestens 12 Wochen nach der Infektion, deren Symptome nicht durch eine andere Diagnose erklärt werden können (Sivan and Taylor, 2020).

Zu den häufigsten Symptomen dieser Patienten gehören (in absteigender Reihenfolge): Fatigue, Dyspnoe, Depressivität/Angst, Arthralgien, Kopfschmerzen und Schlaflosigkeit (Malik et al., 2022). Diese Symptome können Wochen bis Monate nach einer SARS-CoV-2-Infektion anhalten (Malik et al., 2022).

Insgesamt ist Fatigue ein häufiges Symptom, das von Menschen mit neurologischen und/oder onkologischen Erkrankungen berichtet wird. Trotz vielseitiger Forschung sind die pathogenen Mechanismen der Fatigue bislang

nicht eindeutig geklärt, was daran liegen mag, dass die Ursache der Fatigue oft nicht auf einen einzigen Auslöser zurückgeführt werden kann. Insgesamt wird bezüglich der Ursache von Fatigue von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen (Rudroff et al., 2020, Weingärtner and Stengel, 2021). Diskutiert werden unter anderem Veränderungen des Neurotransmitter-Spiegels, Inflammationsprozesse, psychische Störungen, psychosoziale Belastungen sowie kognitive Dysfunktionen (Rudroff et al., 2020). Obwohl es eine beträchtliche Bandbreite an Definitionen für Fatigue gibt, ist eine umfassende Definition nur bedingt möglich: Fatigue kann eine physiologische Reaktion des Körpers auf physische Anstrengung oder Stress sein, aber auch einen Hinweis auf eine körperliche Störung darstellen (Finsterer and Mahjoub, 2014). Physiologisch tritt Fatigue bei gesunden Menschen als vorhersehbare und vorübergehende Reaktion auf lange und/oder intensive Aktivität auf (Kluger et al., 2013). Bei erkrankten Menschen hat Fatigue einen überwältigenden Charakter, der die Bewältigung täglicher Aufgaben erschwert, die Teilnahme am alltäglichen Leben behindert und die Lebensqualität der Betroffenen beeinträchtigt. Erkrankte beschreiben die Symptomatik als Energiemangel, Trägheit oder als Verlust der Vitalität, die auch in Ruhe auftritt (Davis and Walsh, 2010). Beim Versuch, den Symptomkomplex der Fatigue zu definieren, kann man sich auf eine allgemeine/generelle, physische oder mentale Fatigue beziehen (Finsterer and Mahjoub, 2014). Mögliche Definitionen beschreiben Fatigue als Erschöpfungszustand oder Missverhältnis zwischen aufgewendeter Anstrengung und tatsächlicher Leistung (Finsterer and Mahjoub, 2014). Im Zusammenhang mit einer SARS-CoV-2-Infektion und auch im Rahmen dieser Dissertation wird Fatigue als Abnahme der körperlichen und/oder geistigen Leistungsfähigkeit definiert, die von zentralen, psychischen und peripheren Veränderungen als Folge der Infektion rührt (Rudroff et al., 2020).

1.2 Zwillingsforschung

1.2.1 Einführung

Die Methoden der Zwillingsforschung zur Erforschung bzw. Schätzung der Anteile von Genetik und Umwelt in Bezug auf psychische oder physische Merkmale von Personen, eröffnen sich aus den beiden Arten von Zwillingen: Eineiige (monozygote (MZ)) und zweieiige (dizygote (DZ)) Zwillinge unterscheiden sich in der Übereinstimmung ihres Genoms – MZ Zwillinge entstehen, wenn sich eine befruchtete Eizelle teilt, während es bei DZ Zwillingen zu einer Befruchtung von zwei Eizellen durch zwei Spermien kommt. Somit besitzen MZ Zwillinge stets dasselbe Geschlecht, dagegen können DZ Zwillinge dasselbe oder ein unterschiedliches Geschlecht aufweisen (Mönnikes, 2019).

Um insbesondere den Einfluss von Genen und/oder Lernerfahrungen auf phänotypische Ähnlichkeiten über die Lebensspanne zu quantifizieren, stellen klassische Zwillingsstudien eine geeignete Möglichkeit dar. Klassische Zwillingsstudien gelten als wesentliches methodisches Instrument zur Bewertung von genetischen und Umwelteinflüssen auf bestimmte Merkmalsausprägungen. Vereinfacht betrachtet, werden in klassischen Zwillingsstudien phänotypische Ähnlichkeiten von MZ Zwillingen mit denen von DZ Zwillingen verglichen. Hierfür wird angenommen, dass MZ Zwillingspaare, die nahezu 100% ihrer genetischen Ausstattung teilen und zusammen aufgewachsen sind, einem vergleichbaren Umwelteinfluss ausgesetzt sind. Dahingegen teilen DZ Zwillingspaare, die zusammen aufwachsen und ebenfalls einem vergleichbaren Einfluss von Umweltfaktoren ausgesetzt sind, nur etwa 50% ihrer genetischen Ausstattung (Boomsma et al., 2002). Die Untersuchung von Konkordanz (Übereinstimmung) und Diskordanz (Nichtübereinstimmung) bei MZ Zwillingen im Vergleich zu DZ Zwillingen ist ein methodischer Weg, um den Beitrag der Gene beispielsweise zur Entwicklung und zum Fortschreiten von Krankheiten zu ermitteln. Genauer gesagt: Hängt eine Krankheit hauptsächlich von der genetischen Ausstattung ab, wird die Übereinstimmung der Ergebnisse bei MZ Zwillingen deutlich höher sein als bei DZ (Boomsma et al., 2002). Wenn jedoch die Ergebnisse zwischen MZ und DZ Zwillingen ähnlich oder gar identisch sein, weist dies auf einen nachrangigen genetischen Einfluss in Bezug auf die Merkmalsausprägung hin

und ist eher auf Umwelteinflüsse zurückzuführen (Mönnikes, 2019). Das geschätzte Ausmaß von Heritabilität und von gemeinsamen sowie individuellen Umwelteinflüssen kann dabei quantifiziert werden (Boomsma et al., 2002). Folglich kann für die Schätzung einer potenziell entscheidenden Rolle von Genetik und Umweltfaktoren der Vergleich von Merkmalsausprägungen zwischen MZ Zwillingen und DZ Zwillingen herangezogen werden.

Neben klassischen Zwillingsstudien haben sich weitere Methoden in der Zwillingsforschung etabliert: Erweiterte Zwillingsstudien untersuchen nicht nur das jeweilige Zwillingspaar, sondern weiten die Untersuchungen auf Eltern, Geschwister und Nachkommen der Zwillinge aus. Diese Methodik bietet so die Möglichkeit beispielsweise das Vorhandensein von Genotyp-Umwelt-Kovarianz, nicht-zufälliger Paarung und sozialen Interaktionen innerhalb und zwischen Generationen zu bewerten (Truett et al., 1994). Vereinfachte Versionen dieser erweiterten Zwillingsstudien zum Beispiel eine Untersuchung von Zwillingen im jungen Erwachsenenalter, ihren Eltern im mittleren Alter und einer zweiten Gruppe von Zwillingen im mittleren Alter, ermöglichen eine Bewertung der Auswirkungen von Altersunterschieden auf die Heritabilität und bieten zusätzlich die Möglichkeit die unterschiedliche Genexpression in Abhängigkeit vom Alter zu beurteilen. Eine andere Option ist die Verwendung von multivariaten Studiendesigns: Bei multivariaten Zwillingsstudien wird mehr als ein Phänotyp pro Person analysiert, sodass die Ursachen einer potenziellen Assoziation zwischen Merkmalen untersucht werden können (Boomsma et al., 2002). Fall-Kontroll-Studien bilden ebenfalls ein mögliches Studiendesign in der Zwillingsforschung, denn MZ Zwillinge bieten die Möglichkeit, eine ideale Fall-Kontroll-Studie durchzuführen, da sie hinsichtlich des Genoms und der Umwelteinflüsse nahezu perfekt aufeinander abgestimmt sind. Eine Version dieses Studiendesigns ist die Untersuchung von MZ Zwillingspaaren, bei denen nur einer der Zwillinge eine bestimmte Krankheit hat. Mithilfe von Genexpressionsstudien kann dann zwischen jenen Genen unterschieden werden, die mit den Ursachen der Krankheit zusammenhängen und solchen, die als Folge der Krankheit exprimiert werden (Boomsma et al., 2002). Neben den bereits erläuterten Methoden gibt es auch die Möglichkeit einer detaillierten

Untersuchung des Genoms der zu untersuchenden Zwillingspaare, um die Einflüsse von Genen auf bestimmte Merkmalsausprägungen zu quantifizieren.

1.2.2 Zwillingsskohorten in Deutschland

Zum Ende des 20. Jahrhunderts startete in Deutschland der Aufbau der ersten Zwillingsskohorten (Enck et al., 2021). Bei diesen Kohorten handelte es sich um die medizinische *HealthTwiSt*-Kohorte an der Berliner Charité (Busjahn, 2013) und dem Projekt *TwinLife* der Universitäten Bielefeld und Saarbrücken (Mönkediek et al., 2019, Enck et al., 2021). Bei dem Projekt *TwinLife* handelt es sich um ein soziologisch-psychologisches Projekt, welches bundesweit mehr als 4000 Zwillingfamilien rekrutiert hat (Mönkediek et al., 2019). Das Projekt bestand ursprünglich aus mehreren Begleitprojekten, die letztlich in *TwinLife* gebündelt wurden (Hahn et al., 2013). Seit 2020 werden im Rahmen einer zweiten Phase auch genetische Analysen mithilfe von Blut- oder Speichelproben durchgeführt. Spezielle Messungen zu Körperfunktionen sowie zum Gesundheitsstatus sind bislang nicht im Projekt *TwinLife* integriert. Eine weitere deutsche Zwillingsskohorte bildet die Tübinger Zwillingsskohorte des Projektes *TwinHealth*, die im Rahmen dieses Promotionsprojektes aufgebaut wurde. Diese Kohorte umfasst bisher mehr als 530 erwachsene Zwillingspaare (Stand April 2023), auf deren Basis bereits verschiedene Projekte entstanden sind, so auch dieses Promotionsprojekt. Weiterhin existieren in Deutschland auch einzelne Zwillingsskohorten mit spezieller medizinischer Fragestellung: Hier ist die Zwillingsskohorte zur Untersuchung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen zu nennen (Spehlmann et al., 2008) sowie die Multiple-Sklerose-Zwillingsskohorte der Ludwig-Maximilians-Universität München und der Universität des Saarlandes (Souren et al., 2019, Enck et al., 2021). In Bonn, Marburg, Mainz und Leipzig wurden ebenfalls Zwillingsstudien mit speziellen medizinischen Fragestellungen wie zum Beispiel zu neurologischen, psychiatrischen und psychosomatischen Krankheitsbildern durchgeführt (Hebebrand et al., 2013, Weise et al., 2019).

1.2.3 Wissensstand zu konkordanten und diskordanten Erkrankungen

Dieses Unterkapitel soll einen kurzen Überblick über den aktuellen Forschungsstand zu Konkordanzen und Diskordanzen häufiger Erkrankungen bei Zwillingen geben. Wie bereits oben beschrieben, sind Untersuchungen zur

Konkordanz/Diskordanz bei MZ Zwillingen im Vergleich zu DZ Zwillingen eine der methodischen Möglichkeiten, den Beitrag der Gene an Krankheitsgenese und -verlauf zu ermitteln. Solche Untersuchungen hat es auch bereits vor der Entschlüsselung des Humangenoms gegeben, insbesondere im Hinblick auf die Frage, welchen relativen Anteil Gene und Umwelt am Krankheitsgeschehen haben. Dementsprechend enthält die von Polderman und Kollegen aufgestellte und interessierten Forschern zur Verfügung gestellte MATCH-Datenbank (Polderman et al., 2015) unter den 2748 Zwillingsstudien, die bis 2015 veröffentlicht wurden, eine Vielzahl von Studien, in denen auch die Konkordanz bzw. Diskordanz chronischer Erkrankungen untersucht wurden. Eine Auswertung der in der Polderman-Datenbank enthaltenen Zwillingsstudien zu neurologischen und neurodegenerativen Erkrankungen ergab bei 46 Studien mit mehr als 3600 Zwillingen für einige Erkrankungen ein Übergewicht des gemeinsamen Auftretens (Konkordanz, zum Beispiel M. Alzheimer), während andere Erkrankungen seltener gemeinsam auftraten und unter MZ Zwillingen nicht häufiger vorkamen als unter DZ Zwillingen. Bei anderen Krankheitsbildern, zum Beispiel des psychiatrischen Formenkreises, ist die Datenlage allerdings erheblich dünner. Zwar sind in der Datenbank mehr als 250 Veröffentlichungen zu psychiatrischen Erkrankungen zu finden, davon enthalten aber nur 13 Angaben zur Konkordanz oder Diskordanz bei Zwillingen (siehe Tabelle 1). Andere Krankheiten mit durchaus bedeutsamer Inzidenz sind bislang in der Zwillingsforschung weniger repräsentiert, zum Beispiel das Reizdarmsyndrom, die funktionelle Dyspepsie, Stuhl- und Blaseninkontinenz, Essstörungen sowie viele Schmerzsyndrome.

Trotz der zum Teil großen Kohorten von 10.000 bis 100.000 Zwillingen hat die Zwillingsforschung mit einem anderen Problem zu kämpfen: Selbst unter vielen Zwillingen finden sich oftmals nur wenige Zwillingspaare mit einer Diskordanz. In der bereits beschriebenen Polderman-Datenbank traf dies bei einigen neurologischen Erkrankungen nur bei wenigen Prozent aller Patienten zu. Eine deutsche Zwillingskohorte von Patienten mit M. Crohn, einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (Spehlmann et al., 2008), umfasste ebenfalls nur einige wenige Zwillingspaare, bei denen nur einer der Zwillinge erkrankt war. So

sind auch Zwillinge mit diskordantem Body-Mass-Index (BMI) in großen Kohorten nur selten zu finden (Berntzen et al., 2018). Bei psychiatrischen Erkrankungen ist die Rate an Diskordanz in den meisten Fällen nicht untersucht (siehe Tabelle 1), bei den meisten übrigen Erkrankungen ebenfalls nicht.

Tabelle 1: Zwillingsstudien zu psychiatrischen Krankheitsbildern (Polderman et al., 2015)

Diagnosen	Anzahl Paper in Polderman	Konkordanz adressiert
Depression	89	3
Angststörung	75	-
Autismus-Spektrum-Störung	20	3
Affektive Störung (bipolar/unipolar)	18	2
Panikstörung	18	2
Phobie	15	-
Schizophrenie	15	-
Bulimie	10	1
Anorexia nervosa	8	-
Borderline-Persönlichkeitsstörung	7	-
Psychose	4	1

1.3 Fragestellungen und Ziele der Arbeit

Insgesamt besteht ein Bedarf an weiterer Forschung beispielsweise in Form von Zwillingsstudien, um die komplexe multifaktorielle Vererbung und Umwelteinflüsse, welche die Anfälligkeit und den Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion beeinflussen, weiter zu untersuchen. In dem Maße, wie potenzielle Therapeutika und Impfstoffe entwickelt und getestet werden, wird es immer wichtiger, potenzielle Kandidatengene oder Polymorphismen sowie Einflussfaktoren zu identifizieren, die den Krankheitsverlauf und die gesundheitlichen Folgen beeinflussen. Es ist bereits bekannt, dass Infektionskrankheiten im Allgemeinen eine vererbte Komponente haben – genauer gesagt können die Anfälligkeit für eine aktive Infektion sowie die Schwere der Immunreaktion von genetischen Komponenten des Wirts abhängen (Chapman and Hill, 2012). Die Tatsache, dass es eine genetische Komponente gibt, die mit den sehr unterschiedlichen klinischen Ergebnissen der SARS-CoV-2-Infektion in Verbindung steht, wurde in einigen wenigen Fallstudien hervorgehoben (Lazzeroni et al., 2021, Goel et al., 2020, Chan et al., 2022). Allerdings gibt es insgesamt bisher nur wenige Studien, die erwachsene Zwillinge mit SARS-CoV-2-Infektion untersuchen. Dies führt zu der ersten Forschungsfrage, die im Rahmen dieser Dissertation beantwortet werden soll:

- 1) Welchen Einfluss haben Genetik, gemeinsame und individuelle Umwelt auf den klinischen Verlauf (sowohl somatische als auch psychische Symptome) einer SARS-CoV-2-Infektion?

Des Weiteren wurde im Verlauf der Pandemie immer deutlicher, dass die psychische Gesundheit nicht nur bei Menschen nach einer SARS-CoV-2-Infektion beeinträchtigt ist, sondern auch bei Menschen ohne vorherige Infektion. Dies wirft die Frage auf, ob Fatigue wirklich ein Symptom von COVID-19 ist oder ob die Pandemie selbst eine erschöpfende Wirkung auf die Bevölkerung hat und frühere Ergebnisse möglicherweise verzerrt sind, weil der Fokus der Forschung aktuell vor allem auf infizierten Personen liegt. Einige Zwillingsstudien haben bereits die psychische Gesundheit während der Pandemie untersucht, die Berichte sind jedoch widersprüchlich (Gigantesco et

al., 2022, Tsang et al., 2021, Duncan et al., 2020, Rimfeld et al., 2021, Rimfeld et al., 2022). Was Fatigue, das häufigste anhaltende Symptom nach COVID-19, anbelangt, so hat bisher keine Studie Zwillinge ohne vorherige SARS-CoV-2-Infektion untersucht, um die Zunahme der Prävalenz von Fatigue seit der Pandemie oder deren Schweregrad zu untersuchen oder zu erfassen. Die zweite Forschungsfrage, die wir näher beleuchten wollen, ergibt sich demnach wie folgt:

- 2) Welche Rolle spielen genetische, gemeinsame und individuelle Umwelteinflüsse in Bezug auf die Anfälligkeit und Intensität einer Pandemie-assoziierten Fatigue bei bisher nicht-infizierten Personen?

Um die hier beschriebenen Gegebenheiten näher zu beleuchten, planten wir im Zuge der Studie *TwinCORD-COVID* erwachsene Zwillinge mit und ohne vorherige SARS-CoV-2-Infektion zu untersuchen. Hier lag unser Augenmerk auf jenen Paaren, die in der Vergangenheit bereits konkordant eine SARS-CoV-2-Infektion hatten, und solchen Paaren, die bisher konkordant noch nicht erkrankt waren. Diese beiden Gruppen wurden genauer untersucht und die Ergebnisse im Rahmen von zwei Originalarbeiten vorgestellt und diskutiert (siehe Kapitel 2.1 und Kapitel 2.2). Die vorliegende Promotionsarbeit soll nun die Ergebnisse der *TwinCORD-COVID* Studie in der Gesamtschau präsentieren und diskutieren, um die Rolle von genetischen, gemeinsamen und individuellen Umwelteinflüssen auf die Auswirkungen der COVID-19-Pandemie anhand von monozygoten und dizygoten Zwillingen zu quantifizieren.

2. Ergebnisse

2.1 Publikation 1: Genetics, shared environment, or individual experience? A cross-sectional study of the health status following SARS-CoV-2 infection in monozygotic and dizygotic twins.

2.1.1 Publikationsdaten

Journal: Frontiers in Psychiatry

Impact Factor (2023): 5,435

Band: 13

Erscheinungsjahr: 2022

DOI: 10.3389/fpsy.2022.1048676

2.1.2 Autoren

Sophia Kristina Rupp, Katja Weimer, Miriam Goebel-Stengel, Paul Enck, Stephan Zipfel, Andreas Stengel.

2.1.3 Zusammenfassung

Hintergrund: Das klinische Erscheinungsbild von COVID-19 weist ein breites Spektrum an Symptomen auf. Obwohl Studien mit erwachsenen Zwillingen zu SARS-CoV-2-Infektionen bisher rar sind, wurde die Tatsache, dass es eine genetische Komponente gibt, die mit den höchst unterschiedlichen klinischen Verläufen von COVID-19 in Verbindung steht, bereits in jüngsten Studien zur Untersuchung potenzieller Kandidatengene und Polymorphismen hervorgehoben. Dies ist die erste Studie an erwachsenen eineiigen (MZ) und zweieiigen (DZ) Zwillingen, die übereinstimmend von einer SARS-CoV-2-Infektion betroffen waren, um die Varianzen von somatischen und psychologischen Symptomen nach einer SARS-CoV-2-Infektion abzuschätzen, die durch genetische, gemeinsame und individuelle Umweltkomponenten erklärt werden können.

Methodik: Es wurden Daten von 10 erwachsenen Zwillingspaaren (5 MZ, 5 DZ) erhoben, bei denen beide Zwillinge bereits eine SARS-CoV-2-Infektion hatten. Ein selbst entworfener Fragebogen, der Barthel-Index und das Multidimensionale-Fatigue-Inventar (MFI) wurden verwendet, um verschiedene Symptome und den Gesundheitszustand nach einer SARS-CoV-2-Infektion zu beurteilen. Es wurden Intraklassen-Korrelationen berechnet, und die Falconer-Formel wurde verwendet, um den Anteil genetischer Einflüsse sowie gemeinsamer Umwelteinflüsse und persönlicher Erfahrungen auf die untersuchten Merkmale zu quantifizieren und zu differenzieren. Darüber hinaus wurden mögliche Faktoren, die die Symptomschwere beeinflussen, untersucht und diskutiert.

Ergebnis: Wir fanden eine hohe geschätzte Heritabilität für psychische Beeinträchtigungen nach einer SARS-CoV-2-Infektion ($h^2 = 1,158$) und für allgemeine Fatigue ($h^2 = 1,258$). Bei Symptomschwere, verminderter Aktivität und verminderter Motivation scheint das individuelle Umfeld den stärksten Einfluss zu haben. Andere Fatigue-Dimensionen werden durch genetische Effekte beeinflusst, die zwischen 42,8% und 69,4% liegen.

Schlussfolgerung: Sowohl die Genetik als auch das individuelle Umfeld spielen eine Rolle für den Gesundheitszustand nach einer SARS-CoV-2-Infektion – der mentale Status könnte in erster Linie durch die genetische Ausstattung beeinflusst werden, während für die Symptomschwere und bestimmte Fatigue-Dimensionen die nicht-geteilte Umwelt eine wichtigere Rolle spielen könnte. Weiterhin wurden mögliche individuelle Faktoren ermittelt, die den Krankheitsverlauf beeinflussen. Allerdings können Wechselwirkungen zwischen Genen und Umwelt immer noch eine Quelle für Unterschiede innerhalb von Zwillingspaaren sein, und die Suche nach Kandidatengenen bleibt auf dem Weg zur personalisierten Medizin von entscheidender Bedeutung.

2.1.4 Manuskript

Frontiers in Psychiatry

TYPE Original Research
 PUBLISHED 24 November 2022
 DOI 10.3389/fpsy.2022.1048676

Check for updates

OPEN ACCESS

EDITED BY
Martin Teufel,
University of Duisburg-Essen, Germany

REVIEWED BY
Juan Moisés De La Serna,
Universidad Internacional de La Rioja,
Spain
Fatjona Kamberi,
University of Vlora, Albania

*CORRESPONDENCE
Andreas Stengel
andreas.stengel@med.
uni-tuebingen.de

SPECIALTY SECTION
This article was submitted to
Public Mental Health,
a section of the journal
Frontiers in Psychiatry

RECEIVED 20 September 2022
ACCEPTED 08 November 2022
PUBLISHED 24 November 2022

CITATION
Rupp SK, Weimer K,
Goebel-Stengel M, Enck P, Zipfel S
and Stengel A (2022) Genetics, shared
environment, or individual
experience? A cross-sectional study
of the health status following
SARS-CoV-2 infection
in monozygotic and dizygotic twins.
Front. Psychiatry 13:1048676.
doi: 10.3389/fpsy.2022.1048676

COPYRIGHT
© 2022 Rupp, Weimer,
Goebel-Stengel, Enck, Zipfel and
Stengel. This is an open-access article
distributed under the terms of the
[Creative Commons Attribution License
\(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use, distribution or
reproduction in other forums is
permitted, provided the original
author(s) and the copyright owner(s)
are credited and that the original
publication in this journal is cited, in
accordance with accepted academic
practice. No use, distribution or
reproduction is permitted which does
not comply with these terms.

Genetics, shared environment, or individual experience? A cross-sectional study of the health status following SARS-CoV-2 infection in monozygotic and dizygotic twins

Sophia Kristina Rupp¹, Katja Weimer²,
Miriam Goebel-Stengel^{1,3}, Paul Enck¹, Stephan Zipfel¹ and
Andreas Stengel^{1,4*}

¹Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, University Hospital Tübingen, Tübingen, Germany, ²Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Ulm University Medical Center, Ulm, Germany, ³Clinic for Internal Medicine, Helios Clinic Rottweil, Rottweil, Germany, ⁴Department for Psychosomatic Medicine, Charité Center for Internal Medicine and Dermatology, Humboldt-Universität zu Berlin and Berlin Institute of Health, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

Background: The clinical presentation of COVID-19 shows a remarkably broad spectrum of symptoms. Although studies with adult twins on SARS-CoV-2 infection are rare so far, the fact that there is a genetic component associated with the highly variable clinical outcomes of COVID-19 has already been highlighted in recent studies investigating potential candidate genes and polymorphisms. This is the first study of adult monozygotic (MZ) and dizygotic (DZ) twins concordantly affected by SARS-CoV-2 infection to estimate variances explained by genetic, shared, and individual environmental components of both somatic and psychological symptoms following SARS-CoV-2 infection.

Materials and methods: Data were collected from 10 adult twin pairs (5 MZ, 5 DZ) in which both twins already had a SARS-CoV-2 infection. A self-designed questionnaire, the Barthel Index, and the Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) were used to assess various symptoms and health status following SARS-CoV-2 infection. Intra-class correlations were calculated, and the Falconer formula was used to quantify and differentiate the percentages of genetic influences as well as common environment and personal experiences on the examined traits. In addition, potential factors influencing symptom burden were examined and discussed.

Results: We found high estimated heritability for mental impairment after SARS-CoV-2 infection ($h^2 = 1.158$) and for general fatigue ($h^2 = 1.258$). For

Frontiers in Psychiatry
01
frontiersin.org

Abbildung 1: Ausdruck (erste Seite) von Publikation 1 aus dem Journal "Frontiers in Psychiatry" (Rupp et al., 2022a).

symptom burden, reduced activity, and reduced motivation the individual environment appears to have the strongest influence. Other fatigue symptoms are influenced by genetic effects which range between 42.8 and 69.4%.

Conclusion: Both genetics and individual environment play a role in health status after SARS-CoV-2 infection—mental status could be influenced primarily by genetic make-up, whereas for symptom burden and certain fatigue dimensions, non-shared environment could play a more critical role. Possible individual factors influencing the course of the disease were identified. However, gene-environment interactions may still be a source of differences between twins, and the search for candidate genes remains crucial on the road to personalized medicine.

KEYWORDS

functional, general symptoms, mental health, psychosomatic, somatoform

Introduction

The ongoing pandemic of coronavirus disease 2019 (COVID-19) poses a major public health challenge worldwide. COVID-19 is the disease caused by the SARS-CoV-2 virus, which was first detected in China in December 2019 (1). The ensuing pandemic had an immeasurable impact on humanity, claiming over 6 million lives until August 2022. The clinical presentation of COVID-19 shows a remarkably wide spectrum, from asymptomatic to acute respiratory distress syndrome, chronically persistent symptoms and death (2). As potential therapeutics and vaccines are developed and tested, it becomes increasingly important to identify potential candidate genes or polymorphisms along with influencing factors that could affect disease progression and health outcomes.

Twin studies are an important methodological tool for recording genetic and environmental influences. Monozygotic twins (MZ) have an almost identical genetic constitution and are also exposed to a comparable influence of environmental factors when they grow up together. Dizygotic twins (DZ), who grow up together, are equally exposed to a comparable influence of environmental factors, but in contrast to MZ share only about 50% of their genes (3). Therefore, comparing traits between MZ and DZ may help to capture the determining part of genetics and environmental factors. The study of concordance and discordance in MZ compared to DZ is one of the methodological ways to determine the contribution of genes to disease genesis and progression, in addition to an elaborate study of the human genome of the twin pairs. When a disease is mainly dependent on the environmental setting, MZ and DZ can be expected to be equally affected. On the other hand, when the host genome plays an important role, the concordance of results is higher in MZ than in DZ (3).

It is already known that infectious diseases in general may have a heritable component. More precisely, the susceptibility to contract an active infection as well as the severity of the immune response may depend on host genetic components (4). In the example of influenza due to H1N1 infection, immunogenetic factors have been shown to play a role regarding the risk and severity of infection (5). Other viral infections where genes are known to contribute to infection susceptibility or severity include hepatitis-B (6) and HIV—where heritability to infection susceptibility is estimated to be 28–42% (7). Other evidence that hosts genetic make-up influences susceptibility to infectious diseases comes from twin studies: Here it has been reported that host genetic factors may play an important role in susceptibility to infectious diseases such as poliomyelitis, tuberculosis, leprosy, infectious mononucleosis, and hepatitis B (8–13). Genetic variations in immune response or antigen recognition might be a biologically plausible mechanism for heritability. Taking genetic susceptibility to primary EBV infection as an example, several studies have found that heritable factors lead to differences in cytokine production, antigen recognition, and immune response (14–16).

However, only less is known about the host genetic factors that influence human infection with coronaviruses in general. Overall, studies with adult twins on SARS-CoV-2 infection are scarce but have already highlighted the fact that there is a genetic component associated with the highly variable clinical outcomes of SARS-CoV-2 infection. Since the corona pandemic, there have been a few case reports of twins contracting the virus and the course of the disease (17–19). In a large twin study from the UK, a special app was used to investigate the heritability of clinical manifestations of acute SARS-CoV-2 infection. The actual infection was predicted by the app, so the researchers point out that the results may suffer from healthy volunteer bias.

Abbildung 2: Ausdruck (zweite Seite) von Publikation 1 aus dem Journal "Frontiers in Psychiatry" (Rupp et al., 2022a).

Nevertheless, the results provide clues for planning genome-wide association studies to identify specific genes involved in viral infectivity and the host immune response (20). In addition, a recent paper examined concordance rates in 10 pairs of young twins (0–30 years old) and found a higher concordance rate in the MZ group, further supporting the potential role of genetic influences in the variable clinical manifestations of COVID-19 (21).

Therefore, there is an urgent need for more twin studies to further investigate the complex multifactorial inheritance and environmental influences that affect susceptibility and resistance to SARS-CoV-2 and the course of infection. Thus, we conducted this cross-sectional study to assess the variances in somatic and psychological symptoms following SARS-CoV-2 infection explained by genetic, shared environmental and individual components, investigating adult MZ and DZ with concordant SARS-CoV-2 infection.

Materials and methods

Participants and procedure

The study sample is derived from the German TwinHealth Registry at the University Hospital of Tübingen (22), which currently contains information on more than 400 adult twin pairs of different ages and geographical areas who gave their written consent to be contacted to participate in TwinHealth research projects.

Inclusion criteria for this study were fluency in German and participation of both twins in the online survey. The current sample includes 155 twin pairs who participated in a COVID-19 online survey in early 2022. The survey included questions about symptoms since SARS-CoV-2 infection and effects of the infection on the physical and mental health of adult twins. Of these 155 twin pairs, 10 pairs reported that both twins were already positive for SARS-CoV-2.

This study was approved by the ethics committee of the University of Tübingen (project No. 174/2020BO1) and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Zygosity assessment

Zygosity was assessed using questions on similarity of appearance between twins (e.g., hair color, eye color, and overall appearance), confusion by strangers, and previous genetic zygosity tests. It has been shown that MZ and DZ can be reliably distinguished by this method (23, 24). A zygosity score between 0 (high dissimilarity) and 20 (high similarity) was calculated (25). A score of ≥ 10 indicated MZ, while a score of < 10 was indicative of DZ. The scores were compared with the self-report on the zygosity of the twins and agreed in all cases.

Measures

A self-designed questionnaire (see **Supplementary material**) was used which contained questions on socio-demographic characteristics, current height and weight, and smoking behavior. Furthermore, the date of survey participation, the date of the infection and the current vaccination status were assessed. In addition, current complaints and physical limitations that have existed since the SARS-CoV-2 infection or have been attributed to the infection were collected. For each selected symptom, one point was assigned and a new variable for symptom burden was calculated by adding all points. Moreover, the mental impairment due to the infection was rated from “0 = not at all” to “10 = very strongly.”

The Barthel Index was used to assess independence in relation to basic everyday functions since the infection. This test asks for 10 different activity areas of daily living, each with 2–4 scoring options, which are then assessed with points (26). The range is 0–100 with 100 points signifying no impairment in everyday life with complete autonomy.

The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) was used to assess the severity and various domains of the fatigue syndrome. The instrument consists of 20 items on 5 dimensions of the fatigue syndrome: General fatigue, physical fatigue, mental fatigue, reduced activity, and reduced motivation (27). For each of the 20 items, the respondent is offered 5 response options ranging from “Yes, that is true” to “No, that is not true.”

Statistical analyses

For the descriptive analyses of the collected data and the description of the sample, statistical measures such as mean with the associated standard deviation, minimum, and maximum were reported for metric variables. Absolute and relative frequencies were determined for categorical variables. Normal distribution of variables was assessed using the Kolmogorov–Smirnov test and visual inspection of the data with quantile–quantile plots. Differences of categorical variables with an expected cell frequency of < 5 were determined using Fisher’s Exact Test.

Twin data were arranged according to the registration order at the TwinHealth Registry, i.e., the twin registered first was assigned the suffix A, while the other twin was assigned B accordingly.

For more precise quantification and differentiation of percentage shares of genetic influences, as well as common environment and personal experiences on the examined traits, intra-class correlations (ICC, one-way random, and single measurement) were calculated separately for MZ and DZ (28, 29). ICCs are a measure for estimating inter-rater reliability in the assessment of an outcome or characteristic (28). ICCs generally range from 0 to 1, but like any correlation, can

Abbildung 3: Ausdruck (dritte Seite) von Publikation 1 aus dem Journal "Frontiers in Psychiatry" (Rupp et al., 2022a).

take values between -1 and 1 ($-1 < ICC < +1$). ICCs were interpreted as follows: <0.40 = poor, between 0.40 and 0.74 = moderate to good, between 0.75 and 1.00 = excellent (30). ICCs take on negative values when the variance within twin pairs is higher than the variance between pairs. Negative ICCs should be accordingly interpreted as no correlation (31) and are assumed to be zero in subsequent calculations using Falconer's formula (28, 29). The Falconer's formula is used to determine the percentages of genetic and environmental influence (32). The theoretical assumptions of this model are as follows: (1) MZ share 100% of their genes; (2) DZ share 50% of their genetic material; (3) MZ and DZ growing up together share 100% of their common environment; (4) Other effects such as non-shared environment, individual learning experiences, and measurement errors contribute to differences within twin pairs. Based on the calculated twin correlation, heritability [$h^2 = 2 * (r_{MZ} - r_{DZ})$], shared environmental effects ($c^2 = 2 * r_{DZ} - r_{MZ}$) and non-shared or individual environmental effects ($e^2 = 1 - r_{MZ}$) are estimated using the Falconer's formula. Consequently, the relative influences of heritability and shared and individual environment add up to 100%. Consequently, high correlations within MZ, which are at the same time higher than correlations within DZ, indicate the presence of a genetic effect. When correlations are high in both MZ and DZ, shared environmental influences play a major role, whereas when correlations are low, non-shared or individual environmental influences are responsible for the twins' dissimilarity.

All statistical analyses were performed with IBM SPSS Statistics for Windows, version 27.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Significance level was set at $p < 0.05$ for all analyses.

Results

Study population

The study population included 310 twins (81 MZ and 74 DZ pairs). Of 81 MZ pairs, 65 pairs were female, and 16 pairs were male. The 74 DZ pairs included 39 female, 8 male, and 27 opposite-sex pairs. MZ were 43.8 ± 15.8 years old, DZ were 43.8 ± 16.6 years old (Table 1).

The actual study sample comprised 20 twins (5 MZ and 5 DZ pairs) concordantly infected with SARS-CoV-2. Of 5 MZ pairs, all pairs were female, while 5 DZ pairs included 4 female and 1 opposite-sex pair. MZ were 36.0 ± 12.6 years old, DZ were 43.6 ± 16.9 years old. Of the 10 pairs, one pair lived in the same household.

Common symptoms within pairs

A Fisher's Exact Test was performed between current complaints and limitations of twin A and current complaints

and limitations of twin B. There were no statistically significant correlations between current complaints and limitations within twin pairs (Table 2).

Symptom burden after SARS-CoV-2 infection significantly correlated within DZ, but not between MZ. There were no statistically significant correlations of fatigue symptoms or mental impairment between MZ or DZ. Regarding the Barthel index, all twins scored the same (variance = 0), therefore the correlation should be interpreted as 1 (Table 3).

Genetic, common, and individual environment contributions to outcomes following SARS-CoV-2 infection

High heritability ($h^2 = 1.158$) is estimated for mental impairment after SARS-CoV-2 infection and $h^2 = 1.258$ for general fatigue, whereas for symptom burden, reduced activity, and reduced motivation the individual environment appears to have the strongest influence, while there seems to be no evidence of heritability. Other fatigue symptoms are influenced by genetic effects which range between $h^2 = 0.428$ and $h^2 = 0.694$. In contrast, non-shared or individual environmental effect on total fatigue score is estimated as $e^2 = 0.786$ (Figure 1).

Influencing factors on symptom burden

Of 20 twins, there were 3 (15%) current smokers, while 17 (85%) were non-smokers. All 3 smokers belonged to 3 different twin pairs. There was no pair of concordant current smokers. A Fisher's Exact Test was performed for smoking status of twin A and smoking status of twin B and showed no statistically significant relationship within pairs with a p -value (two-sided) of >0.999 . The smoking status displayed a negative correlation with symptom burden without statistical significance. Since smoking status is coded as "smoker" with a 1 and "non-smoker" with a 2, this point biserial correlation thus indicates that subjects who currently smoke tend to show a higher symptom burden than non-smokers (Table 4).

The mean BMI of the 10 pairs was 23.6 ± 5.3 kg/m², while the minimum was 19.2 kg/m² and the maximum 38.1 kg/m². The BMI of twin A and twin B and showed a statistically significant positive correlation with each other (Spearman's $\rho = 0.729$; $p = 0.017$). The BMI and current symptom burden correlated slightly positively, but not significantly with each other (Table 4).

Regarding vaccination status, of 20 twins, 3 (15%) had not been vaccinated against SARS-CoV-2, 2 (10%) had been vaccinated one time, 2 (10%) had already received two vaccinations, and 13 (65%) twins had been vaccinated three

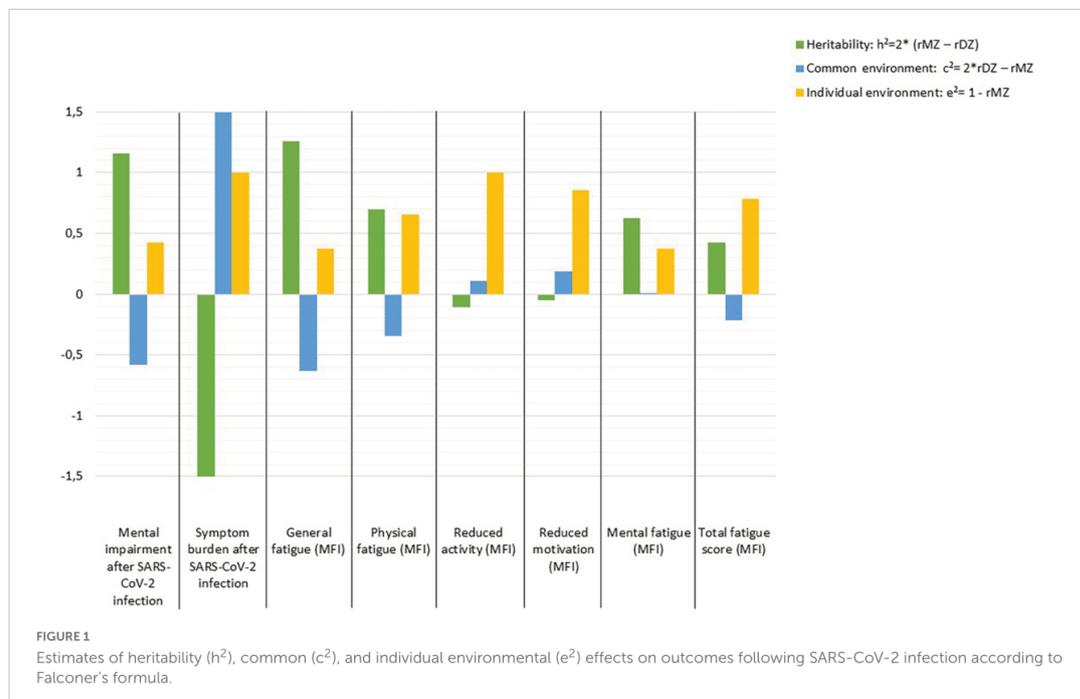
Rupp et al.		10.3389/fpsy.2022.1048676																																																																																																																																																																																																															
<p>TABLE 1 Demographics and baseline characteristics of the study population.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Gender</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Female</td> <td>235</td> <td>75.81</td> </tr> <tr> <td>Male</td> <td>75</td> <td>24.19</td> </tr> <tr> <th colspan="3">Zygoty</th> </tr> <tr> <th></th> <th>n</th> <th>%</th> </tr> <tr> <td>Monozygotic</td> <td>162</td> <td>52.26</td> </tr> <tr> <td>Dizygotic</td> <td>148</td> <td>47.74</td> </tr> <tr> <th colspan="3">Age (years)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Monozygotic</th> <th>Dizygotic</th> </tr> <tr> <td>Mean</td> <td>43.8</td> <td>43.8</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>15.8</td> <td>16.6</td> </tr> <tr> <td>Minimum</td> <td>18</td> <td>19</td> </tr> <tr> <td>Maximum</td> <td>77</td> <td>82</td> </tr> </tbody> </table>			Gender		n	%	Female	235	75.81	Male	75	24.19	Zygoty				n	%	Monozygotic	162	52.26	Dizygotic	148	47.74	Age (years)				Monozygotic	Dizygotic	Mean	43.8	43.8	SD	15.8	16.6	Minimum	18	19	Maximum	77	82	<p>TABLE 2 Frequency of common symptoms following SARS-CoV-2 infection within pairs.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Variables</th> <th>Twin A (n)</th> <th>Twin B (n)</th> <th>P-value (2-sided)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Pulmonary symptoms</td> </tr> <tr> <td>Shortness of breath/ dyspnea</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>>0.999</td> </tr> <tr> <td>Cough</td> <td>4</td> <td>4</td> <td>0.571</td> </tr> <tr> <td>Scratchy throat/ sore throat</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>>0.999</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Cardiac symptoms</td> </tr> <tr> <td>Heart stuttering, palpitations, cardiac arrhythmia, blood pressure fluctuations</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>>0.999</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Gastrointestinal symptoms</td> </tr> <tr> <td>Gastrointestinal complaints</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>0.200</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Neurological symptoms</td> </tr> <tr> <td>Pain in limbs, muscles</td> <td>0</td> <td>4</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Smelling, olfactory disorder</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Taste disorder</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Lack of strength/ general weakness</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>>0.999</td> </tr> <tr> <td>Headache</td> <td>1</td> <td>5</td> <td>>0.999</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Psychological symptoms</td> </tr> <tr> <td>Fatigue, tiredness, sleepiness</td> <td>4</td> <td>6</td> <td>0.571</td> </tr> <tr> <td>Sleeping disorders</td> <td>3</td> <td>2</td> <td>>0.999</td> </tr> <tr> <td>Anxiety disorders</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Depressive mood</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>>0.999</td> </tr> <tr> <td>Mood swings</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Aggressiveness</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Increased irritability</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Other symptoms</td> </tr> <tr> <td>Hair loss</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>No complaints</td> <td>1</td> <td>3</td> <td>>0.999</td> </tr> <tr> <td>Others</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>>0.999</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Restrictions in daily activities</td> </tr> <tr> <td>During personal hygiene, household etc.-dyspnea</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>During personal hygiene, household etc.-shortness of breath</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>During personal hygiene, household etc.-lack of strength</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>>0.999</td> </tr> <tr> <td>When walking on level ground-dyspnea</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>When walking on level ground-shortness of breath</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>When walking on level ground-lack of strength</td> <td>1</td> <td>3</td> <td>0.300</td> </tr> <tr> <td>When walking one floor-dyspnea</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>When walking one floor-shortness of breath</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>>0.999</td> </tr> <tr> <td>When walking one floor-lack of strength</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>>0.999</td> </tr> <tr> <td>During sport-dyspnea</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>>0.999</td> </tr> <tr> <td>During sport-shortness of breath</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>0.300</td> </tr> <tr> <td>During sport-lack of strength</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>>0.999</td> </tr> <tr> <td>10 items of the Barthel Index</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>			Variables	Twin A (n)	Twin B (n)	P-value (2-sided)	Pulmonary symptoms				Shortness of breath/ dyspnea	3	1	>0.999	Cough	4	4	0.571	Scratchy throat/ sore throat	3	3	>0.999	Cardiac symptoms				Heart stuttering, palpitations, cardiac arrhythmia, blood pressure fluctuations	1	1	>0.999	Gastrointestinal symptoms				Gastrointestinal complaints	1	2	0.200	Neurological symptoms				Pain in limbs, muscles	0	4	-	Smelling, olfactory disorder	0	0	-	Taste disorder	0	0	-	Lack of strength/ general weakness	2	3	>0.999	Headache	1	5	>0.999	Psychological symptoms				Fatigue, tiredness, sleepiness	4	6	0.571	Sleeping disorders	3	2	>0.999	Anxiety disorders	0	0	-	Depressive mood	1	2	>0.999	Mood swings	1	0	-	Aggressiveness	0	0	-	Increased irritability	1	0	-	Other symptoms				Hair loss	0	0	-	No complaints	1	3	>0.999	Others	3	1	>0.999	Restrictions in daily activities				During personal hygiene, household etc.-dyspnea	0	0	-	During personal hygiene, household etc.-shortness of breath	2	0	-	During personal hygiene, household etc.-lack of strength	2	3	>0.999	When walking on level ground-dyspnea	0	0	-	When walking on level ground-shortness of breath	0	0	-	When walking on level ground-lack of strength	1	3	0.300	When walking one floor-dyspnea	0	1	-	When walking one floor-shortness of breath	2	1	>0.999	When walking one floor-lack of strength	2	3	>0.999	During sport-dyspnea	1	1	>0.999	During sport-shortness of breath	3	1	0.300	During sport-lack of strength	1	2	>0.999	10 items of the Barthel Index	0	0	-
	Gender																																																																																																																																																																																																																
	n	%																																																																																																																																																																																																															
Female	235	75.81																																																																																																																																																																																																															
Male	75	24.19																																																																																																																																																																																																															
Zygoty																																																																																																																																																																																																																	
	n	%																																																																																																																																																																																																															
Monozygotic	162	52.26																																																																																																																																																																																																															
Dizygotic	148	47.74																																																																																																																																																																																																															
Age (years)																																																																																																																																																																																																																	
	Monozygotic	Dizygotic																																																																																																																																																																																																															
Mean	43.8	43.8																																																																																																																																																																																																															
SD	15.8	16.6																																																																																																																																																																																																															
Minimum	18	19																																																																																																																																																																																																															
Maximum	77	82																																																																																																																																																																																																															
Variables	Twin A (n)	Twin B (n)	P-value (2-sided)																																																																																																																																																																																																														
Pulmonary symptoms																																																																																																																																																																																																																	
Shortness of breath/ dyspnea	3	1	>0.999																																																																																																																																																																																																														
Cough	4	4	0.571																																																																																																																																																																																																														
Scratchy throat/ sore throat	3	3	>0.999																																																																																																																																																																																																														
Cardiac symptoms																																																																																																																																																																																																																	
Heart stuttering, palpitations, cardiac arrhythmia, blood pressure fluctuations	1	1	>0.999																																																																																																																																																																																																														
Gastrointestinal symptoms																																																																																																																																																																																																																	
Gastrointestinal complaints	1	2	0.200																																																																																																																																																																																																														
Neurological symptoms																																																																																																																																																																																																																	
Pain in limbs, muscles	0	4	-																																																																																																																																																																																																														
Smelling, olfactory disorder	0	0	-																																																																																																																																																																																																														
Taste disorder	0	0	-																																																																																																																																																																																																														
Lack of strength/ general weakness	2	3	>0.999																																																																																																																																																																																																														
Headache	1	5	>0.999																																																																																																																																																																																																														
Psychological symptoms																																																																																																																																																																																																																	
Fatigue, tiredness, sleepiness	4	6	0.571																																																																																																																																																																																																														
Sleeping disorders	3	2	>0.999																																																																																																																																																																																																														
Anxiety disorders	0	0	-																																																																																																																																																																																																														
Depressive mood	1	2	>0.999																																																																																																																																																																																																														
Mood swings	1	0	-																																																																																																																																																																																																														
Aggressiveness	0	0	-																																																																																																																																																																																																														
Increased irritability	1	0	-																																																																																																																																																																																																														
Other symptoms																																																																																																																																																																																																																	
Hair loss	0	0	-																																																																																																																																																																																																														
No complaints	1	3	>0.999																																																																																																																																																																																																														
Others	3	1	>0.999																																																																																																																																																																																																														
Restrictions in daily activities																																																																																																																																																																																																																	
During personal hygiene, household etc.-dyspnea	0	0	-																																																																																																																																																																																																														
During personal hygiene, household etc.-shortness of breath	2	0	-																																																																																																																																																																																																														
During personal hygiene, household etc.-lack of strength	2	3	>0.999																																																																																																																																																																																																														
When walking on level ground-dyspnea	0	0	-																																																																																																																																																																																																														
When walking on level ground-shortness of breath	0	0	-																																																																																																																																																																																																														
When walking on level ground-lack of strength	1	3	0.300																																																																																																																																																																																																														
When walking one floor-dyspnea	0	1	-																																																																																																																																																																																																														
When walking one floor-shortness of breath	2	1	>0.999																																																																																																																																																																																																														
When walking one floor-lack of strength	2	3	>0.999																																																																																																																																																																																																														
During sport-dyspnea	1	1	>0.999																																																																																																																																																																																																														
During sport-shortness of breath	3	1	0.300																																																																																																																																																																																																														
During sport-lack of strength	1	2	>0.999																																																																																																																																																																																																														
10 items of the Barthel Index	0	0	-																																																																																																																																																																																																														
<p>times. Vaccination status of twin A and vaccination status of twin B exhibited a strongly significant positive correlation with each other (Spearman's $\rho = 0.885$; $p = 0.001$). The vaccination status and the currently existing symptom burden correlated statistically significantly positively with each other (Table 4).</p> <p>The time interval between survey participation and infection averaged 62.9 ± 125.2 days. The minimum time interval was 1 day, the maximum 702 days. Between the time interval (survey and infection) of twin A and twin B, there was no significant correlation with each other (Spearman's $\rho = -0.061$; $p = 0.868$). The time interval and current symptom burden did not correlate significantly with each other (Table 4).</p>																																																																																																																																																																																																																	
<h2>Discussion</h2> <p>To the best of our knowledge, this is the first study with adult MZ and DZ concordantly affected with SARS-CoV-2 infection estimating the variances explained by genetic, common, and individual environmental components of both somatic and mental symptoms following SARS-CoV-2 infection.</p> <p>Symptoms following SARS-CoV-2 infection, psychological impairment since infection and fatigue were assessed by having both twins participate in the survey at one time point. Our results predominantly show no statistically significant correlations between current complaints and limitations within twin pairs after SARS-CoV-2 infection. These findings are in line with recent case reports of MZ who showed very different disease courses in the context of COVID-19 (17–19).</p>																																																																																																																																																																																																																	
<p>Frontiers in Psychiatry</p>		<p>05</p>		<p>frontiersin.org</p>																																																																																																																																																																																																													

Abbildung 5: Ausdruck (fünfte Seite) von Publikation 1 aus dem Journal "Frontiers in Psychiatry" (Rupp et al., 2022a).

TABLE 3 Impairments related to SARS-CoV-2 infection in MZ and DZ twin pairs (reported as mean ± standard deviation) and intra-class correlations (reported as ICC coefficients and 95% CI).

Item	MZ pairs (n = 5)			DZ pairs (n = 5)		
	Twin A	Twin B	ICC [95% CI]	Twin A	Twin B	ICC [95% CI]
Mental impairment after SARS-CoV-2 infection	2.4 ± 1.3	1.6 ± 1.3	0.579 [−0.327 to 0.945]	1.2 ± 0.4	2.6 ± 2.6	−0.139 [−0.814 to 0.752]
Symptom burden after SARS-CoV-2 infection	1.8 ± 1.3	3.0 ± 2.6	−0.516 [−0.917 to 0.498]	3.8 ± 3.8	3.8 ± 3.6	0.749* [−0.030 to 0.970]
General fatigue (MFI)	10.2 ± 3.1	11.2 ± 3.4	0.629 [−0.254 to 0.953]	9.8 ± 6.1	11.6 ± 2.2	−0.398 [−0.890 to 0.602]
Physical fatigue (MFI)	7.8 ± 2.8	10.2 ± 3.6	0.347 [−0.564 to 0.901]	11.2 ± 5.9	10.0 ± 5.1	−0.361 [−0.880 to 0.630]
Reduced activity (MFI)	10.2 ± 4.0	8.6 ± 3.5	−0.055 [−0.784 to 0.787]	8.0 ± 2.4	9.2 ± 5.2	0.055 [−0.737 to 0.825]
Reduced motivation (MFI)	7.6 ± 1.1	7.8 ± 4.8	0.142 [−0.695 to 0.852]	8.0 ± 4.8	8.4 ± 3.4	0.165 [−0.683 to 0.858]
Mental fatigue (MFI)	10.0 ± 5.8	8.6 ± 4.3	0.629 [−0.255 to 0.952]	9.8 ± 2.2	11.0 ± 4.3	0.315 [−0.587 to 0.895]
Total fatigue score (MFI)	45.8 ± 10.5	46.4 ± 15.0	0.214 [−0.654 to 0.871]	46.8 ± 18.2	50.2 ± 19.3	−0.286 [−0.860 to 0.678]
Barthel Index	100 ± 0.0	100 ± 0.0	–	100 ± 0.0	100 ± 0.0	–

*p < 0.05. DZ, Dizygotic twins; ICC, Intra-class correlation coefficient; MFI, Multidimensional fatigue inventory; MZ, Monozygotic twins. Significant correlations are shown in bold.



Our results further show moderate to good correlations within MZ pairs for mental impairment after SARS-CoV-2 infection, general and mental fatigue. In addition, our results indicate good correlations within DZ pairs for symptom burden related to COVID-19. The moderately high intra-pair correlations in MZ suggest that the influence of genetics as well as shared environmental components is high, and that the individual environment may play a lesser role. The estimates of heritability (h^2), common (c^2) and individual (e^2) environmental influences confirm our findings: High

heritability was found for mental impairment, as well as general and mental fatigue. However, the imperfection of this model for estimating variances explained by genes, shared and individual environment is evident, as these estimates for mental impairment add up to more than 100%, as the shared environment (c^2) was estimated negatively and should be subtracted. Accordingly, the calculations of h^2 , c^2 , and e^2 should be interpreted as estimates indicating the direction of the effects, but not as absolute values. In line with our findings, another study on adult twins also describes a heritability of 31% for

TABLE 4 Correlations between smoking behavior, body-mass-index, vaccination status, time interval (between survey participation and infection), and symptom burden.

Item	Symptom burden
Smoking behavior ^a	-0.334
Body mass index ^b	0.128
Vaccination status ^b	0.563*
Time interval ^b	-0.333

* $p < 0.05$; ^acalculated as Pearson's correlation; ^bcalculated as Spearman's correlation. Significant correlations are shown in bold.

fatigue symptoms (20). However, this study recorded symptoms of acute infection and the actual infection was predicted by the app, so the researchers suggest that the results may suffer from bias from healthy volunteers (20).

Our results for symptom burden, reduced activity, reduced motivation, and total fatigue point to a high influence of non-shared or individual environment. Interestingly, a 2022 study reported candidate genes that may influence the severity of COVID-19 (33). There are also results suggesting the importance of host genetics for the risk of clinical manifestations of COVID-19 (20, 34) and for a more likely severe course of the disease (35). Results from a Brazilian study of young twin pairs (0–30 years old) showed a higher concordance rate in MZ, while the discordance rate was higher in DZ. These results also suggest a multifactorial inheritance that could modulate susceptibility or resistance to SARS-CoV-2 infection. Since the study has not been peer-reviewed yet, the results should be interpreted with caution (21). Overall, it can be stated that planning and conducting genome-wide association studies to identify specific genes involved in viral infectivity and host immune response will help to further shed light on this issue.

As discussed above, in our study the reported symptoms frequently differed within twin pairs and the overall symptom burden was rather low. We therefore took a closer look at possible individual factors influencing the course of the disease: Firstly, it is noticeable that 95% of our study population was female. In terms of gender, there are studies indicating female gender as a risk factor for longer-lasting symptoms following SARS-CoV-2 infection (36, 37). On the other hand, there seems to be no difference in susceptibility to infection, but many studies report male gender as a risk factor for more severe COVID-19 (38–42), which could explain the rather low symptom burden in our study population.

Other risk factors for prolonged symptoms after SARS-CoV-2 infection include older age, white ethnicity, and obesity (36). In our study, the mean BMI of the twin pairs was 23.6 kg/m². We also found that BMI was interdependent within pairs. Further, our findings indicate that higher BMI may be associated with higher symptom burden, which is consistent with several other studies pointing to obesity as a risk factor for more severe disease progression (39, 43–47).

We further assessed the current smoking status of the participants. A total of 85% were non-smokers, while 15% were current smokers. Smoking status within pairs was independent of each other, which could explain why symptoms differed within pairs. Our analyses indicated that subjects who were current smokers tended to show a higher symptom burden than non-smokers. In line with our findings, current evidence suggests that smoking may worsen COVID-19 outcomes (39, 48, 49). However, a recent case report described a possible mechanism for nicotine to attenuate the subsequent inflammatory process of COVID-19 (19); this potential mechanism needs further investigation.

Vaccination status could also inform us about the different symptoms within twin pairs and the course of COVID-19. Vaccinated individuals were shown to have a lower risk of developing symptomatic SARS-CoV-2 infection (50) or developing COVID-19 sequelae in the one to 6 months period following infection compared with unvaccinated individuals (51) which is inconsistent with our findings. Of 20 twin pairs participating in our study, 15% had not been vaccinated against SARS-CoV-2 and 85% had already received one or more vaccinations. Vaccination status was found to be interdependent within pairs. Surprisingly, the number of SARS-CoV-2 vaccinations and the current symptom burden were significantly positively correlated. In our study, we assessed the current vaccination status of the twins, but not the vaccination status at the time of infection or the exact date of vaccination, so it is unclear how much time there was between vaccination and infection and whether participants have been vaccinated after infection. This additional information could help in the interpretation of our results, as the probability of longer-lasting symptoms seems to depend on the time since vaccination (52).

Furthermore, we took a closer look at the period between SARS-CoV-2 infection and survey participation. Here we found that the average time interval was 62.9 days. Moreover, the time intervals differed within the twin pairs, and twins with a greater time interval between infection and participation in the survey tended to have lower symptom burden scores. These observations are consistent with recent studies and may also explain the rather low current symptom burden in our study population and the symptom variation within pairs. More precisely, recent analyses showed that symptoms in patients with COVID-19 lasted an average of 2.5 months and persisted for an average of 1.5 months after recovery (53). Other findings suggest an absence of symptoms in non-hospitalized patients within the first 1.5–6 months after the onset of symptoms (54). The authors reported that an improvement in symptoms occurs mainly in the first weeks after the acute phase (54). The most common current persisting symptoms reported by the twins in our study were cough and sore throat, as well as fatigue and headache. Similarly, other studies reported fatigue (55–57) and headache (55) as the most common persisting symptoms.

Finally, some limitations of this study should be noted: The exclusive use of self-reports in absence of direct contact and physical examination of the patients, the small sample size, and the availability of data from only one point in time. Further, we did not determine zygosity by genetic testing, but relied on the twins' own information about genetic testing, questions about the similarity and dissimilarity of the twins, and compared the results with the twins' self-reported zygosity. However, this procedure showed high agreement with genetic tests (23, 24), but is of course not as precise as genetic tests. In addition, we did not assess comorbidities or symptoms at the time of the acute infection, although comorbidities and a high symptom burden during the acute phase are associated with persistent symptoms (54). Moreover, we did not record which COVID-19 vaccine was used, nor did we ask about or identify the SARS-CoV-2 variants, although it is known that the overall clinical manifestations differ between virus variants (58). For example, the Omicron variant is less likely to cause long-lasting symptoms than the Delta variant (52). Since in our study the discovery date was early 2022 in 80% of the cases (16 twins), we suspect an Omicron virus variant in at least these cases. Lastly, our sample consisted almost entirely of female participants, while no male twin pairs were represented in our analyses.

The strengths of our study are the following: First, our study cohort included only twin pairs concordant for SARS-CoV-2 infection allowing an assessment of genes and environmental influences. Second, all twins had a positive COVID-19 test, e.g., by PCR, so there is no healthy volunteer bias to be concerned about.

In summary, we have shown that both genetics and individual environment play a role in health conformation following COVID-19. We also identified possible individual factors influencing the course of the disease, namely BMI, smoking status, vaccination status, and time since infection. However, gene-environment interactions may still be a reason for differences between twins, and the search for candidate genes remains crucial on the road to personalized medicine. Future studies with larger sample sizes and longitudinal designs are needed, which should combine twin studies and genetic analyses.

Data availability statement

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

Ethics statement

The studies involving human participants were reviewed and approved by the Ethics Committee of the University

of Tübingen. The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

Author contributions

AS, MG-S, and PE planned the study and gave critical input throughout the study. SR performed the study, organized the database, and wrote the first draft of the manuscript. SR and KW performed the statistical analyses. All authors contributed to the interpretation of data and all revisions and reviewed and finalized the manuscript.

Funding

We acknowledge support by Deutsche Forschungsgemeinschaft and the Open Access Publishing Fund of the University of Tübingen. We thank the state Baden-Württemberg for the funding as part of the prevention initiative Baden-Württemberg.

Acknowledgments

We thank Isabel Meier-Brook for her help maintaining the database. This work is part of the TwinHealth project at the University Hospital Tübingen.

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Supplementary material

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2022.1048676/full#supplementary-material>

References

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. (2020) 323:1239–42. doi: 10.1001/jama.2020.2648
2. Giri M, Puri A, Wang T, Guo S. Clinical features, comorbidities, complications and treatment options in severe and non-severe COVID-19 patients: a systemic review and meta-analysis. *Nurs Open*. (2021) 8:1077–88. doi: 10.1002/nop.2.718
3. Boomsma D, Busjahn A, Peltonen L. Classical twin studies and beyond. *Nat Rev Genet*. (2002) 3:872–82. doi: 10.1038/nrg932
4. Chapman SJ, Hill AV. Human genetic susceptibility to infectious disease. *Nat Rev Genet*. (2012) 13:175–88. doi: 10.1038/nrg3114
5. Keynan Y, Malik S, Fowke KR. The role of polymorphisms in host immune genes in determining the severity of respiratory illness caused by pandemic H1N1 influenza. *Public Health Genomics*. (2013) 16:9–16. doi: 10.1159/000345937
6. Huang HH, Shih WL, Li YH, Wu CF, Chen PJ, Lin CL, et al. Hepatitis B viraemia: its heritability and association with common genetic variation in the interferon gamma signalling pathway. *Gut*. (2011) 60:99–107. doi: 10.1136/gut.2010.207670
7. Powell TR, Duarte RRR, Hotopf M, Hatch SL, de Mulder Rougvie M, Breen GD, et al. The behavioral, cellular and immune mediators of HIV-1 acquisition: new insights from population genetics. *Sci Rep*. (2020) 10:3304. doi: 10.1038/s41598-020-59256-0
8. Comstock GW. Tuberculosis in twins: a re-analysis of the Prothit survey. *Am Rev Respir Dis*. (1978) 117:621–4. doi: 10.1164/arrd.1978.117.4.621
9. Herndon CN, Jennings RG. A twin-family study of susceptibility to poliomyelitis. *Am J Hum Genet*. (1951) 3:17–46.
10. Hwang AE, Hamilton AS, Cockburn MG, Ambinder R, Zadnick J, Brown EE, et al. Evidence of genetic susceptibility to infectious mononucleosis: a twin study. *Epidemiol Infect*. (2012) 140:2089–95. doi: 10.1017/S0950268811002457
11. Kaufmann SH. Robert Koch, the Nobel Prize, and the ongoing threat of tuberculosis. *N Engl J Med*. (2005) 353:2423–6. doi: 10.1056/NEJMp058131
12. Lin TM, Chen CJ, Wu MM, Yang CS, Chen JS, Lin CC, et al. Hepatitis B virus markers in Chinese twins. *Anticancer Res*. (1989) 9:737–41.
13. Misch EA, Berrington WR, Vary JC Jr, Hawn TR. Leprosy and the human genome. *Microbiol Mol Biol Rev*. (2010) 74:589–620. doi: 10.1128/mmr.00025-10
14. Helminen ME, Kilpinen S, Virta M, Hurme M. Susceptibility to primary Epstein-Barr virus infection is associated with interleukin-10 gene promoter polymorphism. *J Infect Dis*. (2001) 184:777–80. doi: 10.1086/322987
15. Hurme M, Haanpää M, Nurmikko T, Wang XY, Virta M, Pessi T, et al. IL-10 gene polymorphism and herpesvirus infections. *J Med Virol*. (2003) 70:548–50. doi: 10.1002/jmv.10320
16. McAulay KA, Higgins CD, Macsween KF, Lake A, Jarrett RF, Robertson FL, et al. HLA class I polymorphisms are associated with development of infectious mononucleosis upon primary EBV infection. *J Clin Invest*. (2007) 117:3042–8. doi: 10.1172/jci32377
17. Lazzeroni D, Concari P, Moderato L. Simultaneous COVID-19 in monozygotic twins. *Ann Intern Med*. (2021) 174:717–9. doi: 10.7326/120-1207
18. Goel M, Gonzalez V, Badran R, Tegeltija V. Clinical course of COVID-19 in identical twins. *J Med Cases*. (2020) 11:299–302. doi: 10.14740/jmc3536
19. Chan N, Berger JJ, Guo A, Inamdar N, Samarnah M. A tale of two twins: discordant presentation of COVID-19 in identical twins. *Cureus*. (2022) 14:e25610. doi: 10.7759/cureus.25610
20. Williams FMK, Freidin MB, Mangino M, Couvreur S, Visconti A, Bowyer RCE, et al. Self-reported symptoms of COVID-19, including symptoms most predictive of SARS-CoV-2 infection, are heritable. *Twin Res Hum Genet*. (2020) 23:316–21. doi: 10.1017/thg.2020.85
21. Castro M, Silva M, Naslavsky M, Santos K, Magawa J, Cunha-Neto E, et al. COVID-19 in twins: what can we learn from them. *medRxiv* [Preprint]. (2021). doi: 10.1101/2021.09.29.21263145
22. Enck P, Goebel-Stengel M, Rieß O, Hübener-Schmid J, Kagan KO, Nieß AM, et al. Twin research in Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. (2021) 64:1298–306. doi: 10.1007/s00103-021-03400-2
23. Lichtenstein P, De Faire U, Floderus B, Svartengren M, Svedberg P, Pedersen NL. The Swedish twin registry: a unique resource for clinical, epidemiological and genetic studies. *J Intern Med*. (2002) 252:184–205. doi: 10.1046/j.1365-2796.2002.01032.x
24. Wang B, Gao W, Yu C, Cao W, Lv J, Wang S, et al. Determination of Zygosity in adult Chinese twins using the 450k methylation array versus questionnaire data. *PLoS One*. (2015) 10:e0123992. doi: 10.1371/journal.pone.0123992
25. Weimer K, Hahn E, Mönnikes N, Herr AK, Stengel A, Enck P. Are individual learning experiences more important than heritable tendencies? A Pilot twin study on placebo analgesia. *Front Psychiatry*. (2019) 10:679. doi: 10.3389/fpsy.2019.00679
26. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel index. *Md State Med J*. (1965) 14:61–5.
27. Smets EM, Garsen B, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res*. (1995) 39:315–25. doi: 10.1016/0022-3999(94)00125-o
28. Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull*. (1979) 86:420–8. doi: 10.1037/0033-2909.86.2.420
29. McGraw K, Wong SP. Forming inferences about some intraclass correlation coefficients. *Psychol Methods*. (1996) 1:30–46. doi: 10.1037/1082-989X.1.1.30
30. Cicchetti D. Guidelines, criteria, and rules of thumb for evaluating normed and standardized assessment instruments in psychology. *Psychol Assess*. (1994) 6:284–90. doi: 10.1037/1040-3590.6.4.284
31. Bartko JJ. On various intraclass correlation reliability coefficients. *Psychol Bull*. (1976) 83:762–5. doi: 10.1037/0033-2909.83.5.762
32. Falconer DS. The inheritance of liability to certain diseases, estimated from the incidence among relatives. *Ann Hum Genet*. (1965) 29:51–76. doi: 10.1111/j.1469-1809.1965.tb00500.x
33. Cruz R, Almeida SD, Heredia ML, Quintela I, Ceballos FC, Pita G, et al. Novel genes and sex differences in COVID-19 severity. *Hum Mol Genet*. (2022) 31:3789–806. doi: 10.1093/hmg/ddac132
34. Yildirim Z, Sahin OS, Yazar S, Bozok Cetintas V. Genetic and epigenetic factors associated with increased severity of Covid-19. *Cell Biol Int*. (2021) 45:1158–74. doi: 10.1002/cbin.11572
35. Kousathanas A, Pairo-Castineira E, Rawlik K, Stuckey A, Odhams CA, Walker S, et al. Whole-genome sequencing reveals host factors underlying critical COVID-19. *Nature*. (2022) 607:97–103. doi: 10.1038/s41586-022-04576-6
36. Thompson EJ, Williams DM, Walker AJ, Mitchell RE, Niedzwiedz CL, Yang TC, et al. Long COVID burden and risk factors in 10 UK longitudinal studies and electronic health records. *Nat Commun*. (2022) 13:3528. doi: 10.1038/s41467-022-30836-0
37. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. (2021) 397:220–32. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8
38. Jeyaraman M, Selvaraj P, Jeyaraman N, Gollahalli Shivashankar P, Muthu S. Assessment of risk factors in post-COVID-19 patients and its associated musculoskeletal manifestations: a cross-sectional study in India. *J Orthop*. (2022) 33:131–6. doi: 10.1016/j.jor.2022.07.011
39. Li X, Zhong X, Wang Y, Zeng X, Luo T, Liu Q. Clinical determinants of the severity of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. (2021) 16:e0250602. doi: 10.1371/journal.pone.0250602
40. Tazerji SS, Shahabinejad F, Tokasi M, Rad MA, Khan MS, Safdar M, et al. Global data analysis and risk factors associated with morbidity and mortality of COVID-19. *Gene Rep*. (2022) 26:101505. doi: 10.1016/j.genrep.2022.101505
41. Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM, et al. Gender differences in patients with COVID-19: focus on severity and mortality. *Front Public Health*. (2020) 8:152. doi: 10.3389/fpubh.2020.00152
42. Kragholm K, Andersen MP, Gerds TA, Butt JH, Østergaard L, Polcwartek C, et al. Association between male sex and outcomes of Coronavirus disease 2019 (COVID-19)—A danish nationwide, register-based study. *Clin Infect Dis*. (2021) 73:e4025–30. doi: 10.1093/cid/cia924
43. Kristensen NM, Gribsholt SB, Andersen AL, Richelsen B, Bruun JM. Obesity augments the disease burden in COVID-19: updated data from an umbrella review. *Clin Obes*. (2022) 12:e12508. doi: 10.1111/cob.12508
44. La Fauci G, Montalti M, Di Valerio Z, Gori D, Salomoni MG, Salussolia A, et al. Obesity and COVID-19 in children and adolescents: reciprocal detrimental influence—systematic literature review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. (2022) 19:7603. doi: 10.3390/ijerph19137603
45. Thakur B, Dubey P, Benitez J, Torres JP, Reddy S, Shokar N, et al. A systematic review and meta-analysis of geographic differences in comorbidities and associated severity and mortality among individuals with COVID-19. *Sci Rep*. (2021) 11:8562. doi: 10.1038/s41598-021-88130-w

Abbildung 9: Ausdruck (neunte Seite) von Publikation 1 aus dem Journal "Frontiers in Psychiatry" (Rupp et al., 2022a).

Rupp et al. 10.3389/fpsy.2022.1048676

46. Vassilopoulos E, Bumbacea RS, Pappa AK, Papadopoulos AN, Bumbacea D. Obesity and infection: what have we learned from the COVID-19 pandemic. *Front Nutr.* (2022) 9:931313. doi: 10.3389/fnut.2022.931313

47. Vulturar DM, Crivii CB, Orăsan OH, Palade E, Buzoianu AD, Zehan IG, et al. Obesity impact on SARS-CoV-2 infection: pros and cons "Obesity paradox"-A systematic review. *J Clin Med.* (2022) 11:3844. doi: 10.3390/jcm11133844

48. Matthey-Mora PP, Begle CA, Owusu CK, Chen C, Parker MA. Hospitalised versus outpatient COVID-19 patients' background characteristics and comorbidities: a systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* (2022) 32:e2306. doi: 10.1002/rmv.2306

49. Patanavanich R, Siripoon T, Amponnavarat S, Glantz SA. Active smokers are at higher risk of COVID-19 death: a systematic review and meta-analysis. *Nicotine Tob Res.* (2022) ntac085. doi: 10.1093/ntr/ntac085 [Epub ahead of print].

50. Baradaran HR, Dehghanbanadaki H, Moradpour F, Eshrati B, Moradi G, Azami M, et al. The effect of COVID-19 mRNA vaccines against postvaccination laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection, symptomatic COVID-19 infection, hospitalization, and mortality rate: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Vaccines.* (2022) 21:1455–64. doi: 10.1080/14760584.2022.2102001

51. Al-Aly Z, Bowe B, Xie Y. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* (2022) 28:1461–7. doi: 10.1038/s41591-022-01840-0

52. Antonelli M, Pujol JC, Spector TD, Ourselin S, Steves CJ. Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2. *Lancet.* (2022) 399:2263–4. doi: 10.1016/s0140-6736(22)00941-2

53. Sarabadani S, Baruah G, Fossat Y, Jeon J. Longitudinal changes of COVID-19 symptoms in social media: observational study. *J Med Internet Res.* (2022) 24:e33959. doi: 10.2196/33959

54. Stavem K, Ghanima W, Olsen MK, Gilboe HM, Einvik G. Persistent symptoms 1.5-6 months after COVID-19 in non-hospitalised subjects: a population-based cohort study. *Thorax.* (2021) 76:405–7. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216377

55. Abdelrahman MM, Abd-Elrahman NM, Bakheet TM. Persistence of symptoms after improvement of acute COVID19 infection, a longitudinal study. *J Med Virol.* (2021) 93:5942–6. doi: 10.1002/jmv.27156

56. Yoo SM, Liu TC, Motwani Y, Sim MS, Viswanathan N, Samras N, et al. Factors associated with post-acute sequelae of SARS-CoV-2 (PASC) after diagnosis of symptomatic COVID-19 in the inpatient and outpatient setting in a diverse cohort. *J Gen Intern Med.* (2022) 37:1988–95. doi: 10.1007/s11606-022-07523-3

57. Del Corral T, Menor-Rodríguez N, Fernández-Vega S, Díaz-Ramos C, Aguilar-Zafra S, López-de-Uralde-Villanueva I. Longitudinal study of changes observed in quality of life, psychological state cognition and pulmonary and functional capacity after COVID-19 infection: A six- to seven-month prospective cohort. *J Clin Nurs.* (2022). doi: 10.1111/jocn.16352 [Epub ahead of print].

58. Menni C, Valdes AM, Polidori L, Antonelli M, Penamakuri S, Nogal A, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet.* (2022) 399:1618–24. doi: 10.1016/s0140-6736(22)00327-0

Frontiers in Psychiatry 10 frontiersin.org

Abbildung 10: Ausdruck (zehnte Seite) von Publikation 1 aus dem Journal "Frontiers in Psychiatry" (Rupp et al., 2022a).

2.2 Publikation 2: Is the pandemic wearing us out? A cross-sectional study of the prevalence of fatigue in adult twins without previous SARS-CoV-2 infection.

2.2.1 Publikationsdaten

Journal: Journal of Clinical Medicine

Impact Factor (2023): 4,964

Band: 11

Erscheinungsjahr: 2022

DOI: 10.3390/jcm11237067

2.2.2 Autoren

Sophia Kristina Rupp, Katja Weimer, Miriam Goebel-Stengel, Paul Enck, Stephan Zipfel, Andreas Stengel.

2.2.3 Zusammenfassung

Hintergrund: Während der Pandemie wurde immer deutlicher, dass die psychische Gesundheit nicht nur bei Menschen nach einer SARS-CoV-2-Infektion beeinträchtigt ist, sondern auch bei Menschen ohne vorherige Infektion. Dies ist die erste Studie, die Zwillinge ohne bisherige SARS-CoV-2-Infektion untersucht, um Veränderungen der Fatigue während der Pandemie zu ermitteln und die Einflüsse von Genen und gemeinsamer und individueller Umwelt auf die Pandemie-assoziierte Fatigue zu schätzen.

Methodik: Daten von 100 erwachsenen eineiigen (55 MZ) und zweieiigen (45 DZ) Zwillingspaaren wurden erhoben, bei denen keiner der Zwillinge zuvor an SARS-CoV-2 erkrankt war. Wir verwendeten einen selbst entwickelten Fragebogen und das Multidimensionale-Fatigue-Inventar, um die Veränderungen und die Intensität verschiedener Fatigue-Dimensionen zu bewerten. Mithilfe der Falconer-Formel wurden die prozentualen Anteile der genetischen und umweltbedingten Einflüsse auf die untersuchten Merkmale

quantifiziert. Mögliche Faktoren, die das Auftreten und die Schwere der Pandemie-assoziierten Fatigue beeinflussen, wurden untersucht.

Ergebnis: 34,5% der Zwillinge berichteten über eine Zunahme der Müdigkeit seit der Pandemie. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen den Antworten innerhalb der eineiigen ($\chi^2[1] = 11,14, p = 0,001$) und der zweieiigen Paare ($\chi^2[1] = 18,72, p < 0,001$). In allen Dimensionen der Pandemie-assoziierten Fatigue scheinen das individuelle Umfeld (von $e^2 = 0,64$ bis $e^2 = 0,84$) und die Erbllichkeit (von $h^2 = 0,32$ bis $h^2 = 1,04$) den größten Einfluss zu haben. Die Anzahl der Komorbiditäten korrelierte signifikant mit der physischen Fatigue (Spearman's $\rho = 0,232, p < 0,001$) und die psychische Beeinträchtigung durch die Pandemiemaßnahmen mit dem Gesamt-Fatigue-Wert (Spearman's $\rho = 0,243, p < 0,001$). Die berechneten ANCOVAs mit diesen signifikanten Korrelationen als Kovariaten zeigten jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die Mittelwerte der jeweiligen Fatigue-Dimensionen.

Schlussfolgerung: Die Anfälligkeit für eine Pandemie-assoziierte Fatigue kann genetisch und umweltbedingt sein, während die Intensität auch von individuellen Komponenten beeinflusst wird. Die Prävalenz von Fatigue ist auch bei Personen ohne vorherige SARS-CoV-2-Infektion hoch, was darauf hinweist, wie wichtig es ist, zukünftige Präventions- und Interventionsprogramme für die psychische Gesundheit durchzuführen, um die Auswirkungen der COVID-19-Pandemie sowie künftiger Pandemien auf die Bevölkerung zu mildern.

2.2.4 Manuskript



Journal of
Clinical Medicine



Article

Is the Pandemic Wearing Us Out? A Cross-Sectional Study of the Prevalence of Fatigue in Adult Twins without Previous SARS-CoV-2 Infection

Sophia Kristina Rupp¹, Katja Weimer² , Miriam Goebel-Stengel^{1,3}, Paul Enck¹ , Stephan Zipfel¹ 
and Andreas Stengel^{1,4,*}

¹ Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, University Hospital Tübingen, 72076 Tübingen, Germany

² Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Ulm University Medical Center, 89081 Ulm, Germany

³ Department of Internal Medicine, Helios Kliniken GmbH, 78628 Rottweil, Germany

⁴ Charité Center for Internal Medicine and Dermatology, Department for Psychosomatic Medicine, Charité—Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin and Berlin Institute of Health, 10117 Berlin, Germany

* Correspondence: andreas.stengel@med.uni-tuebingen.de

Abstract: During the pandemic, mental health was not only impaired in people after a SARS-CoV-2 infection, but also in people without previous infection. This is the first study on twins without prior SARS-CoV-2 infection to estimate the influence of genetic components and shared as well as individual environments on pandemic-associated fatigue. The study sample included 55 monozygotic and 45 dizygotic twin pairs. A total of 34.5% reported an increase in fatigue since the pandemic. A significant correlation was shown between the responses within monozygotic ($\chi^2[1] = 11.14$, $p = 0.001$) and dizygotic pairs ($\chi^2[1] = 18.72$, $p < 0.001$). In all pandemic-associated fatigue dimensions, individual environment (ranging from $e^2 = 0.64$ to $e^2 = 0.84$) and heritability (ranging from $h^2 = 0.32$ to $h^2 = 1.04$) seem to have the highest impact. The number of comorbidities significantly correlated with physical fatigue (Spearman's $\rho = 0.232$, $p < 0.001$) and psychological impairment due to pandemic measures with the total fatigue score (Spearman's $\rho = 0.243$, $p < 0.001$). However, calculated ANCOVAs with these significant correlations as covariates showed no significant influence on the mean values of the respective fatigue dimensions. Susceptibility to pandemic-associated fatigue may be genetically and environmentally determined, while intensity is also influenced by individual components. The prevalence of fatigue is high even in individuals without prior SARS-CoV-2 infection. Future mental health prevention and intervention programs should be implemented to alleviate the impact of the pandemic on the global population.

Keywords: brain fog; mental health; psychosomatic; somatoform; twins

 **check for updates**

Citation: Rupp, S.K.; Weimer, K.; Goebel-Stengel, M.; Enck, P.; Zipfel, S.; Stengel, A. Is the Pandemic Wearing Us Out? A Cross-Sectional Study of the Prevalence of Fatigue in Adult Twins without Previous SARS-CoV-2 Infection. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 7067. <https://doi.org/10.3390/jcm11237067>

Academic Editor: Michele Roccella

Received: 7 November 2022
Accepted: 27 November 2022
Published: 29 November 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

J. Clin. Med. **2022**, *11*, 7067. <https://doi.org/10.3390/jcm11237067><https://www.mdpi.com/journal/jcm>

Abbildung 11: Ausdruck (erste Seite) von Publikation 2 aus dem Journal "Journal of Clinical Medicine" (Rupp et al., 2022b).

comparing traits between MZ and DZ twins can help to identify the crucial part of genetics and environmental factors. The study of concordance and discordance in MZ compared to DZ twins is one methodological way to determine the contribution of genes to disease development and progression.

Some twin studies have already examined mental health during the pandemic and shown that depression [7,8], anxiety [7–9] as well as perceived stress [8,9] increased during the COVID-19 pandemic, while optimism and a sense of life meaning declined [10]. These changes were explained, on one hand, by the hypothesis of genetic stability between waves and environmental discontinuity due to changes in living conditions during the pandemic [7], and, on the other hand, by the theory that subjects' genetic constitution behaves rather dynamically and becomes more apparent over time, e.g., due to social isolation [11]. However, reports are inconsistent, as there are also studies implying that the lockdown and the pandemic had little to no impact on the mental health of participating twins [12,13].

Regarding fatigue, the most common persistent symptom after COVID-19, no studies have yet used twins without prior SARS-CoV-2 infection to investigate or record the increase in fatigue or its severity since the pandemic. Thus, we enrolled adult MZ and DZ twins without prior SARS-CoV-2 infection to assess the prevalence and changes in fatigue during the pandemic and investigate whether those can be explained by genetic, shared environmental and/or individual components.

2. Materials and Methods

2.1. Participants and Procedure

The study sample is derived from the German TwinHealth Twin Registry at the University Hospital of Tübingen [14]. This Twin Registry currently contains information on more than 400 adult twin pairs of different ages and geographical areas who have given their written consent to be contacted to participate in TwinHealth-related research projects.

Inclusion criteria were fluency in German and participation of both twins in the online survey. The sample includes 155 twin pairs who participated in a COVID-19 online survey in early 2022. The online survey included questions on the following topics, among others: SARS-CoV-2 infection in the past, several fatigue dimensions, and changes in fatigue since the pandemic. Of these 155 twin pairs, 100 pairs reported that none of the twins had previously contracted SARS-CoV-2.

This study was approved by the Ethical Review Board of the University Hospital of Tübingen (project No. 174/2020BO1) and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

2.2. Zygosity Assessment

To assess zygosity, we used questions on similarity of appearance between twins, confusion by strangers and previous genetic zygosity tests, as already described in a previous study [15]. This method has been shown to reliably discriminate between MZ and DZ twins [16,17]. A zygosity score between 0 (high dissimilarity) and 20 (high similarity) was calculated [15], and a score of ≥ 10 or higher was assumed to be MZ, while a score of < 10 was indicative of DZ. The scores were compared with the self-report on the zygosity of the twins and agreed upon in all cases.

2.3. Measures

A self-designed questionnaire was used, which included questions on socio-demographic characteristics. In addition, the participants were asked about a previous or current SARS-CoV-2 infection and the current vaccination status. Moreover, social withdrawal due to fear of SARS-CoV-2 infection and psychological impairment due to pandemic measures were rated from "0 = not at all" to "10 = very strongly". Lastly, participants were asked to answer with "Yes" or "No" to the question "Do you feel that fatigue, exhaustion, and reduced resilience have increased in you since the COVID-19 pandemic?".

Abbildung 12: Ausdruck (zweite Seite) von Publikation 2 aus dem Journal "Journal of Clinical Medicine" (Rupp et al., 2022b).

Information on comorbidities of the twins was extracted from the baseline data set of the TwinHealth Twin Registry of the University Hospital of Tübingen.

To assess the severity and different domains of the fatigue syndrome, the Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) was used. This instrument consists of 20 items on 5 dimensions of fatigue syndrome: general fatigue, physical fatigue, mental fatigue, reduced activity and reduced motivation [18]. For each of the 20 items, the respondent is offered 5 response options ranging from “Yes, that is true” to “No, that is not true”. The internal consistency of the instrument was satisfactory; Cronbach’s α ranged from 0.76 to 0.88 for the different fatigue dimensions. The total score of the MFI reached an α coefficient of 0.95.

2.4. Statistical Analyses

For descriptive analyses of the collected data, statistical measures such as mean with associated standard deviation as well as the range were provided for metric variables. For categorical variables, absolute and relative frequencies were calculated. The Kolmogorov–Smirnov test and visual inspection of quantile–quantile plots were used to assess the normal distribution of the variables. Internal consistency was assessed by using Cronbach’s α . Differences between groups were analyzed with Student’s *t*-tests. Twin data were arranged according to the registration order at the TwinHealth Registry, i.e., the twin registered first was assigned the suffix A, while the other twin was assigned B.

Independence of categorical variables with an expected cell frequency of >5 was determined using the χ^2 -test.

The extent to which changes in fatigue since the pandemic affected the level of mean fatigue scores was assessed using one-way analyses of covariance (ANCOVA) with sex, age, psychological impairment from the pandemic and number of comorbidities as covariates.

Intra-class correlations (ICCs, one-way random, single measurement) were calculated separately for MZ and DZ twins to more precisely quantify and differentiate percentage shares of genetic influences, as well as common environment and personal experiences on the examined traits [19,20]. ICCs are a common method for the estimation of inter-rater reliability in the assessment of an outcome or trait [19]. ICCs can take values between -1 and 1 ($-1 < \text{ICC} < +1$), but generally range from 0 to 1 and were interpreted according to Cicchetti as follows: <0.40 = poor, between 0.40 and 0.74 = moderate to good, between 0.75 and 1.00 = excellent [21]. If the variance within pairs is greater than the variance between pairs, the ICCs take on negative values. Accordingly, negative ICCs should be interpreted as no correlation [22] and are taken as zero in subsequent calculations using the Falconer’s formula [19,20]. For determining the percentages of genetic and environmental influence, the Falconer’s formula was used [23,24]. The theoretical assumptions of this model are as follows: (1) MZ twins share 100% of their genetic make-up; (2) DZ twins share 50% of their genes; (3) MZ and DZ twins that have grown up together share 100% of their common environment; (4) Other effects such as non-shared environment, individual learning experiences and measurement errors contribute to differences within twin pairs. Using the Falconer’s formula, heritability ($h^2 = 2 * [r_{MZ} - r_{DZ}]$), shared environmental effects ($c^2 = 2 * r_{DZ} - r_{MZ}$) and non-shared or individual environmental effects ($e^2 = 1 - r_{MZ}$) were estimated based on the calculated twin correlation. The relative influences of heritability and shared and individual environment consequently add up to 100%. High correlations within MZ twins, which are at the same time higher than correlations within DZ twins, suggest the presence of a genetic effect. High correlations in both MZ and DZ twins indicate a major role of common environmental influences, while low correlations indicate that non-common or individual environmental influences are responsible for the twins’ dissimilarity.

All statistical analyses were performed with IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Significance level was set at $p < 0.05$ for all analyses.

Abbildung 13: Ausdruck (dritte Seite) von Publikation 2 aus dem Journal "Journal of Clinical Medicine" (Rupp et al., 2022b).

3. Results

3.1. Study Population

The study sample included 200 twins (55 MZ and 45 DZ pairs). Of the 55 MZ pairs, 43 pairs were female, and 12 pairs were male, while 45 DZ pairs included 22 female, 5 male, and 18 opposite-sex pairs. The MZ twins were 45.95 ± 16.61 years old and the DZ twins were 46.96 ± 17.20 years old. Comorbidities of the study sample were classified by organ system (Table 1).

Table 1. Demographics and baseline characteristics of the study population.

Gender		
	<i>n</i>	%
Female	148	74
Male	52	26
Zygoty		
	<i>n</i>	%
Monozygotic	110	55
Dizygotic	90	45
Age (years)		
	Monozygotic	Dizygotic
Mean	45.95	46.96
SD	16.61	17.20
Minimum	19	19
Maximum	77	82
Comorbidities		
	<i>n</i>	%
Thyroid gland	25	12.5
Lungs	26	13.0
Cardiovascular system	36	18.0
Kidney	12	6.0
Pancreas	4	2.0
Gastrointestinal tract	49	24.5
Spine	45	22.5
Mental	26	13.0

3.2. Change in Fatigue since the COVID-19 Pandemic and Influencing Factors

Of all twins participating in this trial, 131 (65.5%) answered “No” and 69 (34.5%) answered “Yes” to the question of whether fatigue, exhaustion or reduced resilience had increased since the COVID-19 pandemic. Of the group that answered “Yes”, 54 (78.3%) were females and 15 (21.7%) males. Of the group that answered “No”, 94 (71.8%) were females and 37 (28.2%) males.

A χ^2 -test was performed to compare the responses of twin A and twin B. The results show a strong significant correlation between the responses within MZ pairs; $\chi^2(1) = 11.14$, $p = 0.001$, $\phi = 0.45$. A total of 13 pairs concordantly answered “Yes”, and 28 pairs concordantly answered “No”. A total of 14 pairs gave discordant answers. Within the responses from the DZ pairs, there was also a strong significant correlation; $\chi^2(1) = 18.72$, $p < 0.001$, $\phi = 0.65$. A total of 11 pairs answered “Yes”, and 27 pairs answered “No” in concordance. A total of 7 pairs gave discordant answers.

There was no statistically significant difference in the mean scores of fatigue symptoms between the group that answered “Yes” and the group that answered “No” (Table 2).

Abbildung 14: Ausdruck (vierte Seite) von Publikation 2 aus dem Journal "Journal of Clinical Medicine" (Rupp et al., 2022b).

Table 2. Differences between fatigue scores of the group experiencing an increase in fatigue since the pandemic and the group that reported no difference in context of the pandemic. ($n = 200$).

Increase in fatigue, exhaustion or reduced resilience since the pandemic	General Fatigue		Physical Fatigue		Reduced Activity		Reduced Motivation		Mental Fatigue		Total Fatigue Score	
	Yes ($n = 69$; 34.5%)	No ($n = 131$; 65.5%)	Yes ($n = 69$; 34.5%)	No ($n = 131$; 65.5%)	Yes ($n = 69$; 34.5%)	No ($n = 131$; 65.5%)	Yes ($n = 69$; 34.5%)	No ($n = 131$; 65.5%)	Yes ($n = 69$; 34.5%)	No ($n = 131$; 65.5%)	Yes ($n = 69$; 34.5%)	No ($n = 131$; 65.5%)
Mean	10.91	10.42	9.72	9.84	9.54	10.02	9.78	9.21	10.46	9.73	50.42	49.21
SD	3.834	4.004	3.933	4.383	3.909	3.963	3.827	3.920	4.020	4.384	16.953	18.168
t(df) = T	t(198) = -0.840		t(198) = 0.183		t(198) = 0.816		t(198) = -0.997		t(198) = -1.165		t(198) = -0.460	
p (2-sided)	0.402		0.855		0.415		0.320		0.245		0.646	

Student's *t*-test (for independent samples).

No significant association was found between increase in fatigue since the pandemic and sex ($r = -0.07$; $p = 0.32$). Female sex was coded 1, and male sex was coded 2. We found significant positive correlations between sex and several fatigue dimensions (Table 3).

Table 3. Correlations between different fatigue dimensions and sex, age, number of vaccinations against SARS-CoV-2, fear of infection as well as mental impairment due to pandemic measures. Reported as Spearman's correlation coefficients ρ . ($n = 200$).

Item	Sex	Age	Number of Vaccinations	Fear of Infection with COVID-19	Psychological Impairment due to Pandemic Measures	Number of Comorbidities
General fatigue	0.094	-0.029	0.036	0.066	0.229 ***	0.191 **
Physical fatigue	0.139 *	0.160 *	0.038	0.118	0.135	0.232 ***
Reduced activity	0.156 *	-0.025	0.002	0.080	0.207 **	0.137
Reduced motivation	0.191 **	0.142 *	0.080	0.077	0.231 ***	0.158 *
Mental fatigue	0.110	-0.035	0.069	0.065	0.232 ***	0.134
Total fatigue score	0.157 *	0.044	0.055	0.091	0.243 ***	0.199 **

* $p < 0.05$. ** $p < 0.01$. *** $p \leq 0.001$.

Regarding the age of the participants, no significant correlation was found with increase in fatigue since the pandemic ($r = -0.02$; $p = 0.79$). Age was statistically significantly correlated with physical fatigue and reduced motivation.

In terms of vaccination status, of 200 twins, 8 (4%) had not been vaccinated against SARS-CoV-2, 0 (0%) had been vaccinated one time, 4 (2%) had already received two vaccinations and 188 (96%) twins had been vaccinated three times. Vaccination status within the twin pairs showed a significant correlation with each other ($\rho = 0.489$; $p < 0.001$). No significant correlation was found between an increase in fatigue since the pandemic and the number of vaccinations ($r = 0.08$; $p = 0.25$). Regarding the different dimensions of fatigue, we also found no correlation with the number of vaccinations.

The number of comorbidities of the 200 twins ranged from 0 to 5. Mean was 1.28 ± 1.19 comorbidities. No significant correlation was found between an increase in fatigue since the pandemic and the number of comorbidities ($r = 0.14$; $p = 0.05$). We found significant positive correlations between the number of comorbidities and several fatigue dimensions (Table 3).

On average, 200 twins reported a mean score of 5.77 ± 2.99 in social withdrawal (range 0–10) due to a fear of SARS-CoV-2 infection, while psychological impairment due to pandemic measures had a mean score of 3.90 ± 2.71 (range 0–10). Twin A's and twin B's fear of infection showed a significant correlation with each other ($\rho = 0.248$; $p = 0.013$), as well as the psychological impairment ($\rho = 0.385$; $p < 0.001$). There was no significant correlation for the increase in fatigue since the pandemic and social withdrawal due to fear of SARS-CoV-2 infection ($r = -0.087$; $p = 0.22$), as well as the psychological impairment due to pandemic measures ($r = 0.09$; $p = 0.19$). We found no significant correlations between a fear of infection with SARS-CoV-2 and the different fatigue dimensions. In terms of psychological impairment due to pandemic measures, there were significant positive correlations with

Abbildung 15: Ausdruck (fünfte Seite) von Publikation 2 aus dem Journal "Journal of Clinical Medicine" (Rupp et al., 2022b).

several fatigue dimensions (Table 3). In particular, the total fatigue score was statistically significantly positively correlated ($\rho = 0.243, p \leq 0.001$) with psychological impairment due to pandemic measures (Figure 1).

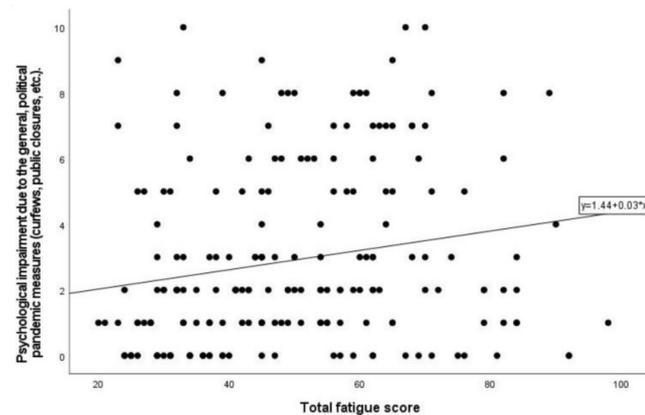


Figure 1. Correlation between psychological impairment due to general, political pandemic measures (curfews, public closures, etc.) and total fatigue score.

To further examine whether the mean values of different fatigue dimensions of the group that reported an increase in fatigue since the pandemic and the group that reported no change were confounded by possible influencing factors, we integrated significant biconrelations (according to Table 3) as covariates in one-way ANCOVAs (Table 4).

Table 4. Unadjusted and adjusted mean values of different fatigue dimensions calculated as one-way ANCOVAs. ($n = 200$).

Increase in Fatigue Since the Pandemic	n	Unadjusted		Adjusted		p
		M	SD	M	SE	
General fatigue						
No	131	10.42	4.00	10.55	0.33	0.82
Yes	69	10.91	3.83	10.67	0.46	
Physical fatigue						
No	131	9.84	4.38	9.89	0.36	0.65
Yes	69	9.72	3.93	9.61	0.50	
Reduced activity						
No	131	10.02	3.96	10.03	0.34	0.37
Yes	69	9.54	3.91	9.51	0.47	
Reduced motivation						
No	131	9.21	3.92	9.24	0.33	0.40
Yes	69	9.78	3.83	9.72	0.45	
Mental fatigue						
No	131	9.73	4.38	9.78	0.37	0.36
Yes	69	10.46	4.02	10.35	0.51	
Total fatigue score						
No	131	49.21	18.17	49.60	1.49	0.97
Yes	69	50.42	16.95	49.68	2.07	

After adjusting for sex, age, psychological impairment due to pandemic measures and number of comorbidities, no statistically significant difference in mean values on any fatigue dimension was found for the two groups.

Abbildung 16: Ausdruck (sechste Seite) von Publikation 2 aus dem Journal "Journal of Clinical Medicine" (Rupp et al., 2022b).

3.3. Concordance of Fatigue Symptoms during COVID-19 Pandemic within Pairs

Of the total 24 pairs who concordantly reported an increase in fatigue and exhaustion since the pandemic, in the MZ pairs ($n = 13$) the means of the different fatigue dimensions ranged from 10.16 to 11.35. The mean of total fatigue score was 53.54 ± 18.26 (Table 5). For the DZ pairs ($n = 11$), the mean ranged from 10.68 to 12.55 for the fatigue dimensions. The mean of total fatigue score was 58.50 ± 15.75 (Table 5).

Table 5. Fatigue symptoms in MZ and DZ twin pairs concordantly experiencing increased fatigue since the COVID-19 pandemic (reported as mean \pm standard deviation) and intra-class correlations (reported as ICC coefficients and 95% CI).

Item	MZ Pairs ($n = 13$)			DZ Pairs ($n = 11$)		
	Twin A	Twin B	ICC (95%CI)	Twin A	Twin B	ICC (95%CI)
General fatigue	11.38 \pm 4.56	11.31 \pm 3.99	0.36 [(-0.20–0.74)]	13.55 \pm 3.67	11.55 \pm 3.11	-0.28 (-0.73–0.34)
Physical fatigue	9.69 \pm 4.42	10.62 \pm 4.41	0.24 (-0.32–0.68)	11.09 \pm 4.16	11.45 \pm 3.36	0.01 (-0.55–0.58)
Reduced activity	10.77 \pm 4.59	9.69 \pm 3.90	0.52* (0.01–0.82)	11.91 \pm 3.33	11.18 \pm 4.02	-0.14 (-0.65–0.47)
Reduced motivation	11.00 \pm 3.46	10.00 \pm 4.47	0.16 (-0.39–0.64)	10.27 \pm 3.23	11.09 \pm 5.11	-0.01 (-0.56–0.57)
Mental fatigue	12.15 \pm 3.76	10.46 \pm 2.90	0.20 (-0.36–0.66)	13.18 \pm 3.79	11.73 \pm 3.95	-0.20 (-0.68–0.42)
Total fatigue score	55.00 \pm 18.70	52.08 \pm 17.81	0.32 (-0.24–0.72)	60.00 \pm 14.77	57.00 \pm 16.72	-0.08 (-0.61–0.51)

Notes: * $p < 0.05$. DZ = Dizygotic twins. ICC = Intra-class correlation coefficient. MZ = Monozygotic twins.

Reduced activity significantly correlated within the MZ pairs (intra-class correlation coefficient, $ICC(1) = 0.52$; $p = 0.02$) but not between the DZ pairs ($ICC(1) = -0.14$; $p = 0.67$). There were no statistically significant correlations of other fatigue dimensions within MZ or DZ pairs (Table 5).

3.4. Genetic, Common and Individual Environment Contributions to Fatigue Dimensions

Among the twin pairs who concordantly reported an increase in fatigue and exhaustion since the pandemic, the individual environment and heritability appeared to have the strongest influence on all fatigue dimensions, while there seems to be little to no influence of common environmental effects (Figure 2).

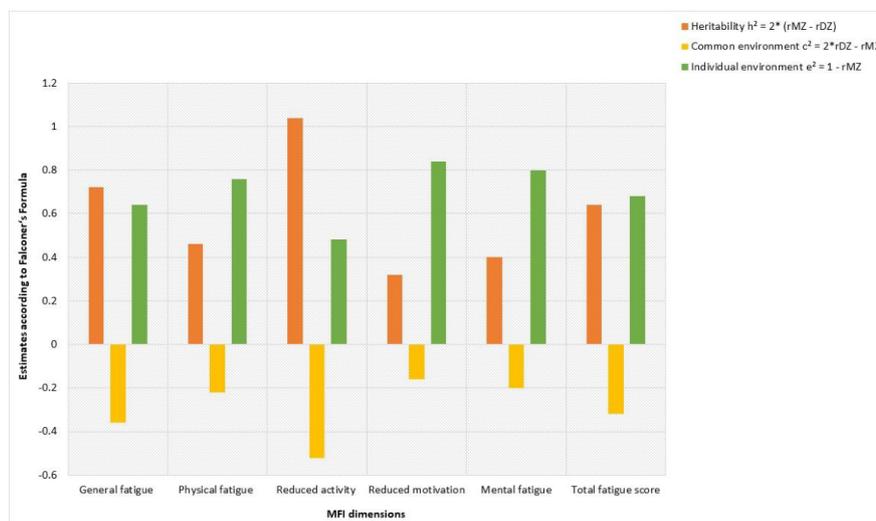


Figure 2. Estimates of heritability (h^2), common (c^2) and individual environmental (e^2) effects on fatigue dimensions of twin pairs ($n = 24$) concordantly experiencing increased fatigue since the COVID-19 pandemic according to the Falconer's formula. Notes: MFI = Multidimensional Fatigue Inventory.

Abbildung 17: Ausdruck (siebte Seite) von Publikation 2 aus dem Journal "Journal of Clinical Medicine" (Rupp et al., 2022b).

A non-shared or individual environment had the highest value of 0.84 for reduced motivation. For general fatigue, physical fatigue, mental fatigue and overall fatigue the scores ranged from 0.64 to 0.80.

In contrast, high heritability was estimated for reduced activity ($h^2 = 1.04$) and for general fatigue ($h^2 = 0.72$).

4. Discussion

This is the first study of previously SARS-CoV-2 uninfected MZ and DZ twins recording changes in fatigue and estimating the variances of different fatigue dimensions during the COVID-19 pandemic explained by genetic, shared environmental and individual components. Data were collected by having both twins participate in the survey at one time point. Regarding changes in fatigue, exhaustion or reduced resilience since the COVID-19 pandemic, almost two-thirds reported no changes, while about one-third reported an increase since the pandemic, which is in line with other studies reporting an equally frequent prevalence of fatigue in people with prior SARS-CoV-2 infection [3–5]—raising the question of whether fatigue is truly a symptom of COVID-19 or whether the pandemic is exhausting us all and previous results are biased because infected subjects are being studied more closely. By comparing the responses of twin A and twin B, we found a significant concordance within both MZ and DZ pairs, which may indicate an influence of genetic effects and shared environment on susceptibility of pandemic-related fatigue. Similarly, heritability has been estimated as an influencing factor for fatigue in general in other twin studies [25–28].

Regarding the severity of the different pandemic-related fatigue dimensions within twin pairs, we found a moderate-to-good ICC for reduced activity in the MZ pairs, suggesting that genetic effects may play a role here. In contrast, the ICCs within the DZ pairs only showed negative values in all fatigue dimensions, which we interpreted as no correlation according to Cicchetti [20,21]. However, the ICCs in the MZ pairs were also rather low in the other fatigue dimensions. These findings suggest that the influence of individual or non-shared environment on the different fatigue dimensions is high, and that genetics or shared environment may play a lesser role. The estimates of heritability (h^2), common (c^2) and individual (e^2) environmental influences confirm our findings: of the twin pairs who concordantly reported an increase in fatigue and exhaustion since the pandemic, the individual environment appears to have the strongest influence in most fatigue dimensions. In contrast, for general fatigue and reduced activity, genetic effects seem to play a role. Overall, we found little to no influence of common environmental effects for all fatigue dimensions, which is inconsistent with a twin study of 2010 which found that leaving school early, poor living standards, negative life events and poor parental care mediated fatigue through shared environmental influences [29]. Since there are no previous studies of pandemic-associated fatigue within twin pairs without prior SARS-CoV-2 infection, we further compared our results with other twin studies of fatigue associated with COVID-19, depression or anxiety. Here, we found that our results are consistent with these twin studies, as they also reported a moderately heritable component underlying fatigue [26,28,30,31]. However, other twin studies estimate a lower influence of the non-shared environment than our results show [25–28,30]. Nevertheless, the calculations of h^2 , c^2 and e^2 should be interpreted as estimates indicating the direction of the effects, but not as absolute values. Further research is needed to better understand the genetic component and identify potential candidate genes contributing to fatigue.

When comparing the group experiencing an increase in fatigue since the COVID-19 pandemic and the group reporting no change, there were no significant differences in severity in any of the fatigue dimensions. Only slightly higher mean values were recorded in some dimensions of the group that reported pandemic-associated fatigue. Overall, both groups achieved rather average values in the scores of the various fatigue subscales; compared to the general German population, the scores were slightly elevated [32], compared to patients after the COVID-19 pandemic, for whom the scores were lower [33]. Possible explanations for the similar fatigue scores in both groups could be, for example, the subjec-

Abbildung 18: Ausdruck (achte Seite) von Publikation 2 aus dem Journal "Journal of Clinical Medicine" (Rupp et al., 2022b).

tive perception of increased fatigue since the pandemic caused by less leisure activities due to, e.g., pandemic measures and no fatigue as per se. On the other hand, the MFI may not be the optimal instrument to measure pandemic-associated fatigue. Overall, total scores rather than subscale scores seem to be more appropriate for assessing fatigue in the clinical setting [34]. An important factor to consider is that we used only one question that asked about change in fatigue since the pandemic. This information is based on self-reports by participants, and to date there is no information about the validity or reliability of this single question. Since this study was cross-sectional, fatigue was only assessed at one point in time and there was no measurement of fatigue pre-pandemically. Thus, conclusions about the actual increase in fatigue, exhaustion or reduced resilience should be drawn with caution. Furthermore, when interpreting the results of our study, it should be considered that our study population probably consists mainly of people suffering from sub-syndromal fatigue and not primarily from fatigue syndrome. This could also be a reason why our results show such a strong influence of the individual environment.

There are already some studies that have examined changes in mental health during the pandemic in twins without prior SARS-CoV-2 infection, more precisely changes in depression [7,8], anxiety [7–9] and stress [8,9]. Researchers have explained these changes on the one hand by the hypothesis of environmental discontinuity due to changed living conditions during the pandemic [7], and, on the other hand, by the theory that genetic constitution tends to behave dynamically and became more apparent over time, e.g., through social isolation [11]. Since in our study population the individual environment seems to play a major role in the intensity of pandemic-associated fatigue, we took a closer look at this group to identify factors that may contribute to change in fatigue associated with the COVID-19 pandemic.

It is noticeable that the proportion of women, at 78.3%, is significantly higher than the proportion of men in this group. Several studies have identified female gender as a potential predisposing factor for fatigue [35–38], which may explain the gender ratio in this group. Other risk factors reported include older age [37], comorbidities [37–39], depression and anxiety [28,38–41], educational attainment [39] and socioeconomic status [39,42]. Overall, the pathogenesis of fatigue may be best explained by a biopsychosocial model [42], with genetic factors [37] and previous infectious or autoimmune diseases [43] also being influencing factors that may contribute to the development of fatigue or account for increased susceptibility. However, current evidence on precipitants or triggers is still inconsistent [39,44,45], indicating potential areas of research that require further exploration to base future practice on the best scientific evidence.

Regarding individual environmental factors, several studies reported fatigue as one of the most common temporary effects following all types of SARS-CoV-2 vaccines [46–48]. Other researchers report that the mRNA-based vaccines are more likely associated with local adverse effects, while viral vector-based vaccines are more likely to cause systemic side effects such as fatigue [48]. Patients also reported persistent fatigue at 7 days [49–51], 14 days [52] and 3 months [53] after vaccination. Our results are inconsistent with these reports: We found no significant correlation between the occurrence of pandemic-associated fatigue and vaccination status nor between the severity of the different fatigue dimensions and vaccination status. However, we did not consider the exact time of the twins' last vaccination, nor the type of vaccine in our calculations. Nevertheless, in our study, vaccination status was significantly concordant within the pairs, which may explain why the change in fatigue since the pandemic was often similar within the pairs.

Furthermore, in line with previous studies [37,39], we show that participants who suffer from pandemic-related fatigue tend to have a higher number of comorbidities. Additionally, our results show that with an increasing number of comorbidities, the severity of fatigue also increases.

Moreover, our results show that subjects who feel psychologically impaired due to pandemic measures show significantly higher scores on certain fatigue dimensions. We also investigated whether social withdrawal due to fear of SARS-CoV-2 infection or the

Abbildung 19: Ausdruck (neunte Seite) von Publikation 2 aus dem Journal "Journal of Clinical Medicine" (Rupp et al., 2022b).

severity of psychological impairment due to pandemic measures influences the occurrence of pandemic-associated fatigue: Here, we found no correlation, although several studies have shown that fatigue [54,55] and mental health problems [2,56,57] during the pandemic increase with fear of SARS-CoV-2 infection. In general, the occurrence and severity of fatigue can be favored by the presence of certain personality traits, e.g., neuroticism [58–60].

To further examine whether the mean values of the different fatigue dimensions of the group that reported an increase in fatigue since the pandemic and the group that reported no change were confounded by these potentially influencing factors, we included these variables as covariates in one-way ANCOVAs. After adjusting for these potential influencing factors, no statistically significant difference was found in the mean scores of all fatigue dimensions for either group. These results may challenge the MFI or the single question on the increase as appropriate tools.

Finally, some limitations of this study should be mentioned: the exclusive use of self-reports in absence of direct contact with the twins, and the only one-time data collection. In addition, we did not determine zygosity by genetic testing, but relied on the twins' self-reports of genetic testing and questions about the similarity and dissimilarity of the twins and compared the results with the twins' self-reports of zygosity. Although this procedure showed high agreement with genetic tests [16,17], it is not as precise as genetic tests. Furthermore, it should be kept in mind that we only used a single question to assess the change in fatigue since the pandemic. This question has not yet been validated to measure a change in fatigue since the pandemic, warranting a cautious interpretation of the data. In addition—to increase the acceptance of the brief survey—we did not assess educational status, socioeconomic status and time since vaccination, although all these factors can have an influence on the severity and occurrence of fatigue [37,39,42,48]. The strengths of our study are the following: First, our study sample included only twin pairs without prior SARS-CoV-2 infection, which allowed for an assessment of genetic and environmental influences on pandemic-associated fatigue. This concordance also allowed us to draw conclusions about possible risk and influencing factors underlying fatigue. Furthermore, our study population had a moderate size and the distribution of MZ and DZ twins was almost equal.

In summary, our study results suggest that susceptibility to pandemic-associated fatigue may be genetically and environmentally determined, which explains why the changes in fatigue since the pandemic were significantly similar within twin pairs, whereas intensity and severity of the different fatigue dimensions are also influenced by individual environmental factors such as number of comorbidities. We were also able to show that with increasing psychological impairment due to pandemic measures, the severity of fatigue also increases. All in all, pandemic-associated fatigue without prior SARS-CoV-2 infection is a common complaint and requires further investigation to understand the exact pathogenesis and to successfully prevent or treat it. As we demonstrated, mental health problems increased during the pandemic even in individuals without prior SARS-CoV-2 infection. Therefore, prevention and intervention programs for mental disorders and avoidance of complete lockdowns should be implemented in the future to mitigate the further impact of the COVID-19 pandemic on the population.

Author Contributions: A.S. planned the study and gave critical input throughout the study; S.K.R. performed the study and organized the database; S.K.R. and K.W. performed the statistical analysis; all authors (S.K.R., K.W., M.G.-S., P.E., S.Z. and A.S.) contributed to the interpretation of data; S.K.R. wrote the first draft of the manuscript. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: We acknowledge support by Deutsche Forschungsgemeinschaft and the Open Access Publishing Fund of the University of Tübingen. We thank the state Baden-Württemberg for the funding as part of the prevention initiative Baden-Württemberg.

Abbildung 20: Ausdruck (zehnte Seite) von Publikation 2 aus dem Journal "Journal of Clinical Medicine" (Rupp et al., 2022b).

Institutional Review Board Statement: This trial was approved by the Ethical Review Board of the University Hospital of Tübingen (project No. 174/2020BO1) and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

Acknowledgments: We thank Isabel Meier-Brook for her help maintaining the database. This work is part of the TwinHealth project (D.26.01770) at the University Hospital Tübingen.

Conflicts of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

References

- Pandya, A.; Lodha, P. Mental health consequences of COVID-19 pandemic among college students and coping approaches adapted by higher education institutions: A scoping review. *SSM-Ment. Health* **2022**, *2*, 100122. [CrossRef] [PubMed]
- Cénat, J.M.; Farahi, S.M.M.M.; Dalexis, R.D.; Darius, W.P.; Bekarkhanechi, F.M.; Poisson, H.; Broussard, C.; Ukwu, G.; Auguste, E.; Nguyen, D.D.; et al. The global evolution of mental health problems during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J. Affect. Disord.* **2022**, *315*, 70–95. [CrossRef] [PubMed]
- Wild, P. Spätfolgen einer SARS-CoV-2 Infektion in der Bevölkerung und Konzept der Gutenberg Long COVID Studie. 20 December 2021. Available online: <https://www.unimedizin-mainz.de/GCS/dashboard/#/app/pages/AktuelleErgebnisse/ergebnisseelc> (accessed on 16 September 2022).
- Freytag, V.; Schickanz, N.; Coynel, D.; Schlitt, T.; Amini, E.; Papassotiropoulos, A.; de Quervain, D. The Swiss Corona Stress Study: Long Covid symptoms in relation to stress and depressive symptoms. *OSF Prepr.* **2020**. [CrossRef]
- Matta, J.; Wiernik, E.; Robineau, O.; Carrat, F.; Touvier, M.; Severi, G.; de Lamballerie, X.; Blanché, H.; Deleuze, J.-F.; Gouraud, C.; et al. Association of Self-reported COVID-19 Infection and SARS-CoV-2 Serology Test Results With Persistent Physical Symptoms Among French Adults During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Intern. Med.* **2022**, *182*, 19. [CrossRef] [PubMed]
- Boomsma, D.; Busjahn, A.; Peltonen, L. Classical twin studies and beyond. *Nat. Rev. Genet.* **2002**, *3*, 872–882. [CrossRef]
- Gigantesco, A.; Fagnani, C.; Picardi, A.; Stazi, M.A.; Medda, E. Genetic and environmental contributions to psychopathological symptoms stability and change across the COVID-19 pandemic. *Psychiatry Res.* **2022**, *314*, 114678. [CrossRef]
- Tsang, S.; Avery, A.R.; Duncan, G.E. Fear and depression linked to COVID-19 exposure A study of adult twins during the COVID-19 pandemic. *Psychiatry Res.* **2020**, *296*, 113699. [CrossRef]
- Duncan, G.E.; Avery, A.R.; Seto, E.; Tsang, S. Perceived change in physical activity levels and mental health during COVID-19: Findings among adult twin pairs. *PLoS ONE* **2020**, *15*, e0237695. [CrossRef]
- de Vries, L.P.; van de Weijer, M.P.; Pelt, D.H.M.; Ligthart, L.; Willemsen, G.; Boomsma, D.I.; de Geus, E.J.C.; Bartels, M. Gene-by-Crisis Interaction for Optimism and Meaning in Life: The Effects of the COVID-19 Pandemic. *Behav. Genet.* **2021**, *52*, 13–25. [CrossRef]
- Warmerdam, C.A.R.; Wiersma, H.H.; Lanting, P.; Ani, A.; Dijkema, M.X.L.; Snieder, H.; Vonk, J.M.; Boezen, H.M.; Deelen, P.; Franke, L.H.; et al. Increased genetic contribution to wellbeing during the COVID-19 pandemic. *PLoS Genet.* **2022**, *18*, e1010135. [CrossRef]
- Rimfeld, K.; Malanchini, M.; Allegrini, A.G.; Packer, A.E.; McMillan, A.; Ogden, R.; Webster, L.; Shakeshaft, N.G.; Schofield, K.L.; Pingault, J.-B.; et al. Genetic Correlates of Psychological Responses to the COVID-19 Crisis in Young Adult Twins in Great Britain. *Behav. Genet.* **2021**, *51*, 110–124. [CrossRef] [PubMed]
- Rimfeld, K.; Malanchini, M.; Arathimos, R.; Gidziela, A.; Pain, O.; McMillan, A.; Ogden, R.; Webster, L.; Packer, A.E.; Shakeshaft, N.G.; et al. The consequences of a year of the COVID-19 pandemic for the mental health of young adult twins in England and Wales. *BJPsych Open* **2022**, *8*, e129. [CrossRef] [PubMed]
- Enck, P.; Goebel-Stengel, M.; Rieß, O.; Hübener-Schmid, J.; Kagan, K.O.; Nieß, A.M.; Tümmers, H.; Wiesing, U.; Zipfel, S.; Stengel, A.; et al. Medizinische Zwillingsforschung in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundh.-Gesundh.* **2021**, *64*, 1298–1306. [CrossRef] [PubMed]
- Weimer, K.; Hahn, E.; Mönnikes, N.; Herr, A.-K.; Stengel, A.; Enck, P. Are Individual Learning Experiences More Important Than Heritable Tendencies? A Pilot Twin Study on Placebo Analgesia. *Front. Psychiatry* **2019**, *10*, 679. [CrossRef] [PubMed]
- Lichtenstein, P.; De Faire, U.; Floderus, B.; Svartengren, M.; Svedberg, P.; Pedersen, N.L. The Swedish Twin Registry: A unique resource for clinical, epidemiological and genetic studies. *J. Intern. Med.* **2002**, *252*, 184–205. [CrossRef]
- Wang, B.; Gao, W.; Yu, C.; Cao, W.; Lv, J.; Wang, S.; Pang, Z.; Cong, L.; Wang, H.; Wu, X.; et al. Determination of Zygosity in Adult Chinese Twins Using the 450K Methylation Array versus Questionnaire Data. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0123992. [CrossRef]
- Smets, E.M.A.; Garssen, B.; Bonke, B.; De Haes, J.C.J.M. The multidimensional fatigue inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J. Psychosom. Res.* **1995**, *39*, 315–325. [CrossRef]
- Shrout, P.E.; Fleiss, J.L. Intra-class correlations: Uses in assessing rater reliability. *Psychol. Bull.* **1979**, *86*, 420–428. [CrossRef]
- McGraw, K.O.; Wong, S.P. Forming inferences about some intraclass correlation coefficients. *Psychol. Methods* **1996**, *1*, 30–46. [CrossRef]

Abbildung 21: Ausdruck (elfte Seite) von Publikation 2 aus dem Journal "Journal of Clinical Medicine" (Rupp et al., 2022b).

21. Cicchetti, D.V. Guidelines, criteria, and rules of thumb for evaluating normed and standardized assessment instruments in psychology. *Psychol. Assess.* **1994**, *6*, 284–290. [\[CrossRef\]](#)
22. Bartko, J.J. On various intraclass correlation reliability coefficients. *Psychol. Bull.* **1976**, *83*, 762–765. [\[CrossRef\]](#)
23. Falconer, D.S. *Introduction to Quantitative Genetics*; Ronald Press Co.: New York, NY, USA, 1960.
24. Falconer, D.S. The inheritance of liability to certain diseases, estimated from the incidence among relatives. *Ann. Hum. Genet.* **1965**, *29*, 51–76. [\[CrossRef\]](#)
25. Corfield, E.C.; Martin, N.G.; Nyholt, D.R. Familiality and Heritability of Fatigue in an Australian Twin Sample. *Twin Res. Hum. Genet.* **2017**, *20*, 208–215. [\[CrossRef\]](#)
26. Hickie, I.; Kirk, K.; Martin, N. Unique genetic and environmental determinants of prolonged fatigue: A twin study. *Psychol. Med.* **1999**, *29*, 259–268. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
27. Sullivan, P.F.; Evengård, B.; Jacks, A.; Pedersen, N.L.; Rø, B.E. Twin analyses of chronic fatigue in a Swedish national sample. *Psychol. Med.* **2005**, *35*, 1327–1336. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
28. Vassend, O.; Roysamb, E.; Nielsen, C.S.; Czajkowski, N.O. Fatigue symptoms in relation to neuroticism, anxiety-depression, and musculoskeletal pain. A longitudinal twin study. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0198594. [\[CrossRef\]](#)
29. Ball, H.A.; Sumathipala, A.; Siribaddana, S.H.; Kovas, Y.; Glozier, N.; McGuffin, P.; Hotopf, M. Aetiology of fatigue in Sri Lanka and its overlap with depression. *Br. J. Psychiatry* **2010**, *197*, 106–113. [\[CrossRef\]](#)
30. Løke, D.; Løvstad, M.; Andelic, N.; Andersson, S.; Ystrom, E.; Vassend, O. The role of pain and psychological distress in fatigue: A co-twin and within-person analysis of confounding and causal relations. *Health Psychol. Behav. Med.* **2022**, *10*, 160–179. [\[CrossRef\]](#)
31. Williams, F.M.K.; Freidin, M.B.; Mangino, M.; Couvreur, S.; Visconti, A.; Bowyer, R.C.E.; Le Roy, C.I.; Falchi, M.; Mompeó, O.; Sudre, C.; et al. Self-Reported Symptoms of COVID-19, Including Symptoms Most Predictive of SARS-CoV-2 Infection, Are Heritable. *Twin Res. Hum. Genet.* **2020**, *23*, 316–321. [\[CrossRef\]](#)
32. Schwarz, R.; Krauss, O.; Hinz, A. Fatigue in the General Population. *Oncol. Res. Treat.* **2003**, *26*, 140–144. [\[CrossRef\]](#)
33. Zolotovskaia, I.A.; Shatskaia, P.R.; Davydkin, I.L.; Shavlovskaya, O.A. Postcovid-19 Asthenic Syndrome. *Neurosci. Behav. Physiol.* **2022**, *52*, 191–195. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
34. Bakalidou, D.; Krommydas, G.; Abdimiotti, T.; Theodorou, P.; Doskas, T.; Fillopoulos, E. The Dimensionality of the Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) Derived From Healthy Adults and Patient Subpopulations: A Challenge for Clinicians. *Cureus* **2022**, *14*, e26344. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
35. Wang, J.; Li, D.; Bai, X.; Cui, J.; Yang, L.; Mu, X.; Yang, R. The physical and mental health of the medical staff in Wuhan Huoshenshan Hospital during COVID-19 epidemic: A Structural Equation Modeling approach. *Eur. J. Integr. Med.* **2021**, *44*, 101323. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
36. Bensing, J.M.; Hulsman, R.L.; Schreurs, K.M. Gender Differences in Fatigue. *Med. Care* **1999**, *37*, 1078–1083. [\[CrossRef\]](#)
37. Joli, J.; Buck, P.; Zipfel, S.; Stengel, A. Post-COVID-19 fatigue: A systematic review. *Front. Psychiatry* **2022**, *13*, 947973. [\[CrossRef\]](#)
38. Zhang, S.; Cheng, S.; Zhang, Z.; Wang, C.; Wang, A.; Zhu, W. Related risk factors associated with post-stroke fatigue: A systematic review and meta-analysis. *Neurol. Sci.* **2020**, *42*, 1463–1471. [\[CrossRef\]](#)
39. Torossian, M.; Jacelon, C.S. Chronic Illness and Fatigue in Older Individuals: A Systematic Review. *Rehabil. Nurs.* **2020**, *46*, 125–136. [\[CrossRef\]](#)
40. Townsend, L.; Dyer, A.H.; Jones, K.; Dunne, J.; Mooney, A.; Gaffney, F.; O'Connor, L.; Leavy, D.; O'Brien, K.; Dowds, J.; et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS ONE* **2020**, *15*, e0240784. [\[CrossRef\]](#)
41. Augustin, M.; Schommers, P.; Stecher, M.; Dewald, F.; Gieselmann, L.; Gruell, H.; Horn, C.; Vanshylla, K.; Di Cristanziano, V.; Osebold, L.; et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: A longitudinal prospective cohort study. *Lancet Reg. Health-Eur.* **2021**, *6*, 100122. [\[CrossRef\]](#)
42. Weingärtner, A.-L.; Stengel, A. Fatigue bei Long COVID. *Psychother. Psychosom. Med. Psychol.* **2021**, *71*, 515–527. [\[CrossRef\]](#)
43. Graham, E.L.; Clark, J.R.; Orban, Z.S.; Lim, P.H.; Szymanski, A.L.; Taylor, C.; DiBiase, R.M.; Jia, D.T.; Balabanov, R.; Ho, S.U.; et al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 “long haulers”. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* **2021**, *8*, 1073–1085. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
44. Lorusso, L.; Mikhaylova, S.V.; Capelli, E.; Ferrari, D.; Ngonga, G.K.; Ricevuti, G. Immunological aspects of chronic fatigue syndrome. *Autoimmun. Rev.* **2009**, *8*, 287–291. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
45. Hulme, K.; Hudson, J.L.; Rojczyk, P.; Little, P.; Moss-Morris, R. Biopsychosocial risk factors of persistent fatigue after acute infection: A systematic review to inform interventions. *J. Psychosom. Res.* **2017**, *99*, 120–129. [\[CrossRef\]](#)
46. Allahyari, F.; Molaee, H.; Nejad, J.H. COVID-19 vaccines and neurological complications: A systematic review. *Z. Für Nat. C* **2022**. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
47. Abebe, E.C.; Ayele, T.M.; Muche, Z.T.; Tmariam, A.B.; Baye, N.D.; Agidew, M.M.; Dejenie, T.A. Evaluation and comparison of post-vaccination adverse effects among Janssen and Oxford-AstraZeneca vaccinated adult individuals in Debre Tabor Town: A cross-sectional survey in Northwest Ethiopia. *Hum. Vaccines Immunother.* **2022**. [\[CrossRef\]](#)
48. Rabail, R.; Ahmed, W.; Ilyas, M.; Rajoka, M.S.R.; Hassoun, A.; Khalid, A.R.; Khan, M.R.; Aadil, R.M. The Side Effects and Adverse Clinical Cases Reported after COVID-19 Immunization. *Vaccines* **2022**, *10*, 488. [\[CrossRef\]](#)

Abbildung 22: Ausdruck (zwölfte Seite) von Publikation 2 aus dem Journal "Journal of Clinical Medicine" (Rupp et al., 2022b).

49. Prasad, A.; Hurlburt, G.; Podury, S.; Tandon, M.; Kingree, S.; Sriwastava, S. A Novel Case of Bilateral Diplegia Variant of Guillain-Barré Syndrome Following Janssen COVID-19 Vaccination. *Neurol. Int.* **2021**, *13*, 404–409. [[CrossRef](#)]
50. Ashmawy, R.; Hamdy, N.A.; Elhadi, Y.A.M.; Alqutub, S.T.; Esmail, O.F.; Abdou, M.S.M.; Reyad, O.A.; El-Ganainy, S.O.; Gad, B.K.; El-Deen, A.E.-S.N.; et al. A Meta-Analysis on the Safety and Immunogenicity of Covid-19 Vaccines. *J. Prim. Care Community Health* **2022**, *13*. [[CrossRef](#)]
51. Ebinger, J.E.; Lan, R.; Sun, N.; Wu, M.; Joung, S.; Botwin, G.J.; Botting, P.; Al-Amili, D.; Aronow, H.; Beekley, J.; et al. Symptomatology following mRNA vaccination against SARS-CoV-2. *Prev. Med.* **2021**, *153*, 106860. [[CrossRef](#)]
52. Hiller, N.; Goldberg, S.N.; Cohen-Cymbarknoh, M.; Vainstein, V.; Simanovsky, N. Lymphadenopathy Associated With the COVID-19 Vaccine. *Cureus* **2021**, *13*, e13524. [[CrossRef](#)]
53. Queler, S.C.; Towbin, A.J.; Milani, C.; Whang, J.; Sneag, D.B. Parsonage-Turner Syndrome Following COVID-19 Vaccination: MR Neurography. *Radiology* **2022**, *302*, 84–87. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Sabaner, E.; Kolbaker, F.; Ercan, E. Evaluation of fatigue and sleep problems in cabin crews during the early COVID-19 pandemic period. *Travel Med. Infect. Dis.* **2022**, *50*, 102430. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Çalışkan, E.; Kargın, M. The relationship between coronavirus 19 fear and occupational fatigue, burnout and recovery levels in healthcare professionals in Turkey. *Arch. Environ. Occup. Health* **2021**, *77*, 711–720. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
56. Zhai, Y.; Du, X. Addressing collegiate mental health amid COVID-19 pandemic. *Psychiatry Res.* **2020**, *288*, 113003. [[CrossRef](#)]
57. Pan, X.; Chen, D.; Xia, Y.; Wu, X.; Li, T.; Ou, X.; Zhou, L.; Liu, J. Asymptomatic cases in a family cluster with SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infect. Dis.* **2020**, *20*, 410–411. [[CrossRef](#)]
58. Stephan, Y.; Sutin, A.R.; Luchetti, M.; Canada, B.; Terracciano, A. Personality and fatigue: Meta-analysis of seven prospective studies. *Sci. Rep.* **2022**, *12*, 9156. [[CrossRef](#)]
59. Poeschla, B.; Strachan, E.; Dansie, E.; Buchwald, D.S.; Afari, N. Chronic Fatigue and Personality: A Twin Study of Causal Pathways and Shared Liabilities. *Ann. Behav. Med.* **2013**, *45*, 289–298. [[CrossRef](#)]
60. Nater, U.M.; Jones, J.F.; Lin, J.-M.S.; Maloney, E.; Reeves, W.C.; Heim, C. Personality Features and Personality Disorders in Chronic Fatigue Syndrome: A Population-Based Study. *Psychother. Psychosom.* **2010**, *79*, 312–318. [[CrossRef](#)]

Abbildung 23: Ausdruck (dreizehnte Seite) von Publikation 2 aus dem Journal "Journal of Clinical Medicine" (Rupp et al., 2022b).

3. Diskussion

Dieses Kapitel ergänzt die Angaben in den Diskussionen der Publikationsmanuskripte (siehe Kapitel 2.1 und Kapitel 2.2) und setzt die Ergebnisse in Bezug zu dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand.

3.1 Diskussion der Methodik

Dieses Subkapitel beinhaltet eine ausführlichere Diskussion der verwendeten Methoden inklusive Limitationen der jeweiligen Methodik und dient als Ergänzung zu den Angaben in den Publikationsmanuskripten (siehe Kapitel 2.1 und Kapitel 2.2).

3.1.1 Probanden und Studiendesign

Über einen Zeitraum von 13 Monaten (Februar 2021 bis März 2022) wurden insgesamt 411 Zwillingspaare über das SAP ISH-Programm der Universitätsklinik Tübingen rekrutiert (siehe Abbildung 24).

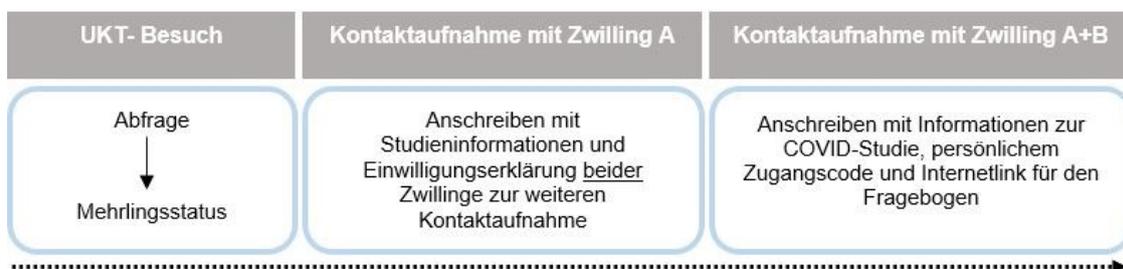


Abbildung 24: Ablauf des Kohortenaufbaus

Von diesen 822 kontaktierten Zwillingen füllten 44,4% (365 Zwillinge) den Fragebogen vollständig aus. Die eher niedrige Rücklaufquote kann mehrere Ursachen haben: Auf gezieltes Nachfragen hin haben uns einige der Probanden mitgeteilt, dass die Umfragedauer von ca. 30 Minuten zu lang sei. Eine im Vorfeld angekündigte kurze Zeitdauer der Befragung, ist ein Aspekt, der die Rücklaufquote bei Umfragen deutlich erhöht (Yammarino et al., 1991). Des Weiteren erwirken zusätzliche Aufforderungen, die die Probanden nochmals um Teilnahme an der Umfrage bitten, ebenfalls höhere Rücklaufquoten (Green, 1996). Für unsere

Umfrage wurden insgesamt 3 Erinnerungen im Abstand von jeweils 2 Wochen verschickt – die optimale Anzahl solcher Erinnerungen liegt zwischen 1 bis 3 (Green, 1996). Ein weiterer Aspekt, der in Bezug auf das Probandenkollektiv dieser Studie und folglich die Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden sollte, ist der sogenannte *Selection Bias* – vor allem in Hinblick auf Probanden mit hoher somatischer und/oder psychischer Symptomschwere nach einer SARS-CoV-2-Infektion, als auch Probanden, die über Fatigue klagen, muss beachtet werden, dass diese gegebenenfalls aufgrund von beispielsweise fehlender Motivation, körperlicher Beschwerden oder Antriebsminderung nicht an der Umfrage teilnehmen konnten/wollten (Tripepi et al., 2010).

Für die vorliegende Studie wurden allerdings lediglich die Daten von 220 Zwillingen, also 110 Zwillingspaaren (60 MZ, 50 DZ) analysiert: Das lag zum einen daran, dass häufig nur ein Zwilling an der Umfrage teilgenommen hat und der andere Zwilling nicht – zum anderen gab es 45 Paare, bei denen eine Diskordanz in Bezug auf eine vorangegangene SARS-CoV-2-Infektion vorlag. In dieser Studie wurden jedoch nur Zwillingspaare eingeschlossen, bei denen beide Zwillinge konkordant bereits an COVID-19 erkrankt waren oder konkordant noch keine Infektion vorlag.

Die 220 Zwillinge, deren Daten analysiert wurden, waren zu 76% weiblichen und zu 24% männlichen Geschlechts. Diese Verteilung sollte bei der Interpretation der Ergebnisse dieser Studie nicht außer Acht gelassen werden, da einige Studien das weibliche Geschlecht als Risikofaktor für länger anhaltende Symptome nach einer SARS-CoV-2-Infektion angeben (Thompson et al., 2022, Huang et al., 2021). Weiterhin haben mehrere Studien das weibliche Geschlecht als potenziell prädisponierenden Faktor für Fatigue identifiziert (Wang et al., 2021b, Bensing et al., 1999, Joli et al., 2022), was das Geschlechterverhältnis in der Studienpopulation erklären könnte. Andererseits scheint es für die Infektionsanfälligkeit keine Geschlechtsunterschiede zu geben – viele Studien berichten allerdings, dass das männliche Geschlecht ein Risikofaktor für einen schwereren COVID-19-Verlauf ist (Jeyaraman et al., 2022, Li et al., 2021b, Tazerji et al., 2022, Jin et al., 2020, Kragholm et al., 2021). Diese Berichte stehen

im Einklang mit der eher geringen Symptombelastung in unserer überwiegend weiblichen Studienpopulation.

3.1.2 Bestimmung der Zygote

Die Zygote-Bestimmung ist eine Voraussetzung für jede Zwillingsstudie. Insgesamt bestand unsere Studienpopulation aus 110 Zwillingspaaren, davon waren 54,5% MZ (60 Paare) und 45,5% DZ (50 Paare). Die Zygote wurde anhand von Selbstangaben der Zwillinge zu folgenden Bereichen beurteilt:

- frühere genetische Eiigkeitstests,
- Ähnlichkeit innerhalb eines Paares in Bezug auf die Haarfarbe, -struktur und Augenfarbe,
- Verwechslungen durch Fremde,
- Häufigkeit der Verwechslungen durch Fremde in Kindheit, Jugend und Erwachsenenalter,
- Veränderung der Ähnlichkeit mit dem Zwilling mit zunehmendem Alter.

Es wurde ein Zygote-Score zwischen 0 (hohe Unähnlichkeit) und 20 (hohe Ähnlichkeit) berechnet (Weimer et al., 2019). Ein Wert von 10 oder mehr wurde als MZ interpretiert, während ein Wert von < 10 als DZ gewertet wurde. Die Ergebnisse wurden mit den Selbstauskünften (eigenes Wissen oder eigene Meinung) über die Zygote der Zwillinge verglichen und stimmten in allen Fällen überein. Obwohl dieses Verfahren eine hohe Übereinstimmung mit Gentests zeigte (zwischen 86% und 99%), ist es nicht so präzise wie genetische Tests (Lichtenstein et al., 2002, Wang et al., 2015). Allerdings hat sich gezeigt, dass MZ Zwillinge und DZ Zwillinge mit dieser Methode zuverlässig unterschieden werden können (Polderman et al., 2015, Lichtenstein et al., 2002, Wang et al., 2015, Weimer et al., 2019).

3.1.3 Messung der Symptomschwere

Zur Messung der Symptomschwere nach einer SARS-CoV-2-Infektion wurde, neben dem Barthel-Index und dem MFI, ein eigens erstellter Fragebogen benutzt. Dieser enthielt neben Fragen zu soziodemographischen Merkmalen, aktueller Körpergröße sowie Körpergewicht und dem Rauchverhalten, spezielle Fragen zu dem individuellen COVID-19-Verlauf: Es wurde nach einer

vorangegangenen SARS-CoV-2-Infektion gefragt, dem Nachweismittel und Nachweisdatum der Infektion und dem aktuellen Impfstatus. Aktuelle Beschwerden und physische Einschränkungen, die seit der Infektion bestehen oder auf die Infektion zurückgeführt werden, wurden erfragt. Außerdem sollte die psychische Beeinträchtigung durch die Infektion von „0 = gar nicht“ bis „10 = sehr stark“ bewertet werden. Die Auswahlmöglichkeiten von somatischen und psychischen Beeinträchtigungen wurden den Probanden vorgegeben; eine Mehrfachauswahl war möglich. Um weitere Symptome, die nicht als Auswahlmöglichkeit zur Verfügung standen, zu detektieren, gab es die Möglichkeit durch das Item „Sonstige“ per Freitext das jeweilige Symptom zu nennen. Durch Abfrage des Nachweisdatums der Infektion war es uns möglich den Zusammenhang zwischen der Zeitspanne zwischen Infektion und Teilnahme an der Umfrage und der Symptomschwere zu beleuchten. Da der Fragebogen nach aktuellen Beschwerden, die vom Probanden auf die SARS-CoV-2-Infektion zurückgeführt werden, fragt, gilt es bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen, dass die durchschnittliche Zeitspanne zwischen der SARS-CoV-2-Infektion und der Beantwortung des Fragebogens in dieser Studie bei 62,9 Tagen lag. Dieser Aspekt könnte auch die eher geringe aktuelle Symptomschwere in unserer Studienpopulation innerhalb der Paare erklären. Die am häufigsten berichteten anhaltenden Symptome in unserer Population waren Husten und Halsschmerzen sowie Fatigue und Kopfschmerzen. Auch in anderen Studien wurden Fatigue (Abdelrahman et al., 2021, Yoo et al., 2022, Del Corral et al., 2022) und Kopfschmerzen (Abdelrahman et al., 2021) als die häufigsten anhaltenden Symptome im Rahmen von COVID-19 genannt. Trotzdem erlaubt der von uns verwendete Fragebogen lediglich die Erfassung von subjektiven Belastungen der Probanden. Im Gegensatz zu anderen Studien, die die Beeinträchtigung im Rahmen von COVID-19 untersuchten, folgten in unserer Studie keine objektiven Maßnahmen wie zum Beispiel eine Lungenfunktionsmessung mittels Spirometrie (Del Corral et al., 2022), um die Beschwerden der Probanden zu quantifizieren. Trotzdem tragen Messungen der von den Probanden berichteten Symptome dazu bei, dass die Patientenperspektive im Mittelpunkt steht und mildern die Auswirkungen der

Untererfassung von Symptomen durch beispielsweise medizinisches Personal (Barr et al., 2020, Pakhomov et al., 2008).

Insgesamt lässt sich sagen, dass zur Erfassung von somatischen und psychischen Beeinträchtigungen, die auf eine SARS-CoV-2-Infektion zurückgeführt werden, häufig Fragebögen verwendet werden (Kamata et al., 2023, Lechien et al., 2020). Auch wenn die Art der Erhebung dieser Daten differiert – von der Erfassung via App (Sudre et al., 2021) oder Online-Umfragen wie in unserer Studie, bis hin zu klassischen Interviews (Abdelrahman et al., 2021, Lechien et al., 2020) – sind die Items, die in diesen unterschiedlichen Fragebögen abgefragt werden, ähnlich. Dies führt zu einer besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse und ermöglicht große Metaanalysen, die die Ergebnisse dieser Studien zusammenfassen und folglich die statistische Power der Ergebnisse erhöhen (Giri et al., 2021a, Giri et al., 2021b, Sudre et al., 2021, Grant et al., 2020).

3.1.4 Messung der Fatigue

Mithilfe des MFIs wurden die Ausprägung und die verschiedenen Dimensionen der Fatigue erhoben. Das Instrument besteht aus 20 Items und erfasst 5 Dimensionen der Fatigue: Generelle Fatigue, physische Fatigue, mentale Fatigue, reduzierte Aktivität sowie reduzierte Motivation (Smets et al., 1995). Beim Vergleich zwischen der Gruppe, die seit der COVID-19-Pandemie eine Zunahme der Müdigkeit berichtet und der Gruppe, die keine Veränderung meldete, gab es keine signifikanten Unterschiede in der Schwere der Fatigue in keiner der Dimensionen. Eine mögliche Erklärung für die ähnlichen Fatigue-Werte beider Gruppen könnte die subjektive Wahrnehmung einer erhöhten Müdigkeit seit der Pandemie sein, etwa aufgrund von Pandemiemaßnahmen, und keine Fatigue per se. Insgesamt scheinen außerdem Gesamtscores statt Subskalen-Scores des MFI für die Bewertung von Fatigue im klinischen Umfeld besser geeignet zu sein (Bakalidou et al., 2022). Andererseits ist der MFI möglicherweise nicht das optimale Instrument zur Messung Pandemie-assoziiertes Fatigue. Ein Fragebogen, der nach dem Start der Datenerhebung dieser Studie speziell dafür entwickelt wurde eine Pandemie-assoziierte Fatigue zu detektieren, ist der sogenannte „Lockdown/

Pandemic Fatigue Scale“ (LFS) (Labrague and Ballad, 2021): Dieses Instrument besteht aus 10 Items, die auf einer 5-Punkte Likert-Skala beantwortet werden. Eine gezielte Messung der verschiedenen Dimensionen der Fatigue bietet dieses Instrument im Gegensatz zum MFI, der in dieser Dissertation verwendet wurde, allerdings nicht.

Weiterhin sollte berücksichtigt werden, dass wir nur eine singuläre Frage verwendet haben, um eine Veränderung bzw. Zu- oder Abnahme der Müdigkeit seit der Pandemie zu detektieren. Die Bewertung über die Veränderung der Müdigkeit beruht folglich auf Selbstauskünften der Teilnehmer, und zum aktuellen Zeitpunkt gibt es keine Informationen über die Gültigkeit oder Zuverlässigkeit dieser einzelnen Frage zur Bewertung einer Veränderung der Fatigue im Rahmen der Pandemie.

Da es sich bei dieser Studie um eine Querschnittsstudie handelte, wurde die Fatigue nur zu einem bestimmten Zeitpunkt erfasst, und es erfolgte keine Messung der Fatigue zu einem Zeitpunkt vor der Pandemie. Daher sollten Schlussfolgerungen über die tatsächliche Zunahme von Müdigkeit, Erschöpfung oder verminderter Belastbarkeit mit Zurückhaltung gezogen werden.

3.1.5 Intraklassen-Korrelationen und Falconer-Formeln

Zur Quantifizierung der prozentualen Einflüsse von Genen, gemeinsamen Umwelteinflüssen und individuellen Umwelteinflüssen auf die erhobenen Merkmalsausprägungen wurden zunächst Intraklassen-Korrelationen 1. Art (*Intra-class correlation*, ICC[1]) berechnet. Diese stellen ein Maß für die Interrater-Übereinstimmung bei der Bewertung eines Merkmals dar (Shrout and Fleiss, 1979). Im Kontext dieser Studie bedeutet das also, dass die Ausprägung eines bestimmten Merkmals an zwei „Beurteilern“ (Zwillingen) erhoben und verglichen wird. Stimmen die Beurteiler genau überein, ist die ICC = 1,0. Wie jede Korrelation, kann die ICC auch negative Werte annehmen ($-1 < ICC < +1$). Da es sich jedoch um ein Reliabilitätsmaß handelt, wurden negative Werte auf 0 gesetzt (Wirtz and Caspar, 2002, Shrout and Fleiss, 1979, McGraw and Wong, 1996, Mönnikes, 2019). ICCs nehmen negative Werte an, wenn die Varianz innerhalb der Zwillingspaare größer ist als die Varianz zwischen den Paaren (Bartko, 1976).

Negative ICCs wurden dementsprechend als keine Korrelation interpretiert (Bartko, 1976) und wurden in den Berechnungen nach der Falconer-Formel als 0 angenommen (Shrout and Fleiss, 1979, McGraw and Wong, 1996, Mönnikes, 2019). Auf der Grundlage der berechneten Zwillingskorrelation wurden anschließend die prozentualen Anteile des Einflusses von Genetik und geteilter sowie nicht-geteilter Umwelt mittels der Falconer-Formeln bestimmt (Falconer, 1965). Für jede Merkmalsausprägung wird angenommen, dass sich die phänotypische Gesamtvarianz aus der Summe der Varianzen genetischer Faktoren sowie gemeinsamer und individueller Umwelteinflüsse ergibt. Folglich summieren sich die relativen Einflüsse von Heritabilität sowie geteilter und individueller Umwelt auf 100% (Mönnikes, 2019). Hier gilt:

- h^2 entspricht der Heritabilität (*heritability*),
- c^2 entspricht geteilten Umwelteinflüssen (*shared environment*),
- e^2 entspricht den individuellen, nicht-geteilten Umwelteinflüssen (*non-shared environment*),
- es gilt: $h^2 + c^2 + e^2 = 1$.

Die Unvollkommenheit dieses Modells für die Schätzung der durch Gene, gemeinsames und individuelles Umfeld erklärten Varianzen wird jedoch an einigen Stellen deutlich: Die Schätzungen für die psychische Beeinträchtigung nach einer SARS-CoV-2-Infektion summiert sich insgesamt auf mehr als 100%, da das gemeinsame Umfeld (c^2) negativ geschätzt wurde und abgezogen werden sollte. Aufgrund des negativen Vorzeichens wurde dieser Wert als fehlender Zusammenhang interpretiert und daher als ein Einfluss geteilter Umwelt von 0% auf die psychische Beeinträchtigung nach einer SARS-CoV-2-Infektion gewertet. Diese Interpretation ist angemessen, da ein negativer prozentualer Anteil des Umwelteinflusses auf dieses Merkmal gemäß des Konzepts der ICCs implizieren würde, dass sich die Zwillinge eines Paares untereinander mehr voneinander unterscheiden als zur Gesamtgruppe (Shrout and Fleiss, 1979, Wirtz and Caspar, 2002, Mönnikes, 2019). Folglich sollten die Berechnungen von h^2 , c^2 und e^2 als Schätzungen interpretiert werden, die die Richtung der Effekte angeben, aber nicht als absolute Werte. Ist $c^2 < 0$, nutzen Zwillingsforscher häufig

sogenannte angepasste ADE-Modelle (A = additive genetische, D = dominante genetische und E = einzigartige Umwelteinflüsse) (Rijsdijk and Sham, 2002). Polderman und Kollegen konnten allerdings zeigen, dass ein einfaches AE-Modell für die meisten Merkmale am geeignetsten ist (Polderman et al., 2015), da die Modellanpassung zu einer Unterschätzung der Heritabilität führen könnte. Die Schätzung der Heritabilität mit einem einfachen AE-Modell auf der Grundlage von Zwillingskorrelationen wie der Falconer-Formel (Hill and Mackay, 2004) ist für die Analyse klassischer Zwillingsstudien gut geeignet, insbesondere dann, wenn keine weiteren Informationen von weiteren Familienmitgliedern wie anderen Geschwistern oder Eltern verfügbar sind (Polderman et al., 2015).

Weiterhin ist bei den hier erfolgten Berechnungen von prozentualen Anteilen für den Einfluss von Genen und gemeinsamer sowie individueller Umwelt die teilweise fehlende Signifikanz der Resultate zu respektieren: Bei den ICCs und den hiermit analysierten Variablen fanden sich für gemeinsame Symptome nach einer SARS-CoV-2-Infektion sowie für die verschiedenen Dimensionen der Fatigue, keine signifikanten Zusammenhänge. Lediglich die ICCs für die Symptomschwere nach einer SARS-CoV-2-Infektion innerhalb der DZ Zwillinge und die reduzierte Aktivität (Fatigue-Dimension) innerhalb der MZ Zwillinge zeigten statistisch signifikante Zusammenhänge. Obwohl mithilfe dieser ICCs und durch die Berechnungen mit den Falconer-Formeln die prozentualen Anteile genetischer sowie geteilter und individueller Umwelteinflüsse geschätzt werden konnten, basieren diese auf nicht signifikanten ICCs. Obwohl dieses Vorgehen im Rahmen der Auswertung von Zwillingsdaten in der Literatur wiederholt praktiziert wurde, ist dieser Hinweis bei der Interpretation der Validität der hier dargestellten Ergebnisse kritisch zu berücksichtigen (Afari et al., 2011, Djordjevic et al., 2016, Mönnikes, 2019).

3.2 Diskussion der Ergebnisse

Dieses Unterkapitel ergänzt den aktuellen Wissensstand der Diskussionen der Publikationsmanuskripte (siehe Kapitel 2.1 und Kapitel 2.2) und präsentiert zusätzlich relevante Forschungsergebnisse, die seit dem Zeitpunkt der Publikationen veröffentlicht wurden.

3.2.1 Der Einfluss von Genetik und Umwelt auf den klinischen Verlauf nach einer SARS-CoV-2-Infektion

Es ist bereits bekannt, dass die Anfälligkeit für aktive Infektionen sowie die Schwere der Immunreaktion von genetischen Komponenten des Wirts abhängen können (Chapman and Hill, 2012). Einige Virusinfektionen, bei denen bekannt ist, dass Gene zur Anfälligkeit für Infektionen oder deren Schweregrad beitragen, sind beispielsweise die H1N1 Grippe (Keynan et al., 2013), Hepatitis B (Huang et al., 2011) und HIV (Powell et al., 2020). Weitere Hinweise auf einen genetischen Einfluss stammen aus Zwillingsstudien, deren Ergebnisse ebenfalls nahelegen, dass die genetische Ausstattung des Wirts eine wichtige Rolle bei der Anfälligkeit für bestimmte Infektionskrankheiten spielen kann (Comstock, 1978, Herndon and Jennings, 1951, Hwang et al., 2012, Kaufmann, 2005, Lin et al., 1989, Misch et al., 2010). Über die genetischen Wirtsfaktoren, die die Infektion des Menschen mit Coronaviren beeinflussen, ist bisher jedoch nur wenig bekannt. In Publikation 1 (siehe Kapitel 2.1) erfassten wir deshalb die unterschiedlichen somatischen und psychischen Symptome nach einer SARS-CoV-2-Infektion innerhalb der Paare, und berechneten die Einflüsse von genetischen, gemeinsamen und individuellen Umweltkomponenten.

In Publikation 1 konnte eine hohe Heritabilität für die psychische Beeinträchtigung nach einer SARS-CoV-2-Infektion ($h^2 = 1,158$) sowie für allgemeine Fatigue ($h^2 = 1,258$) aufgezeigt werden. Neben einzelnen Fallberichten von Zwillingen, die beide an COVID-19 erkrankt waren (Lazzeroni et al., 2021, Goel et al., 2020, Chan et al., 2022, de Castro et al., 2022), untersuchte eine britische Studie mit 674 MZ Paaren und 288 DZ Paaren die Heritabilität von COVID-19 Symptomen mithilfe einer App (Williams et al., 2020). Die Forscher berichteten ebenfalls von einer hohen Heritabilität (31%) für

Fatigue, allerdings wurde für die Erfassung der Fatigue kein validierter Fragebogen, sondern lediglich ein einzelnes Item verwendet: So wurde das Symptom Fatigue als positiv eingestuft, wenn es von den Probanden als schwerwiegend bezeichnet wurde, und als negativ, wenn es als nicht vorhanden oder geringfügig benannt wurde. Die tatsächliche Infektion wurde außerdem von der App vorhergesagt, so dass die Ergebnisse durch gesunde Teilnehmer verzerrt sein könnten. Die Ergebnisse anderer Zwillingsstudien, die eine genetische Komponente der Fatigue untersuchten, stimmen mit den Ergebnissen aus Publikation 1 überein, und berichten ebenfalls von einer moderaten Heritabilität (Hickie et al., 1999, Vassend et al., 2018, Løke et al., 2022).

Bezüglich der Symptomschwere nach einer SARS-CoV-2-Infektion konnte in dieser Dissertation keine signifikante Heritabilität nachgewiesen werden, allerdings weisen die Berechnungen auf einen hohen Einfluss der geteilten Umwelt ($c^2 = 1,498$) und der individuellen Umwelt ($e^2 = 1,0$) hin. Insgesamt zeigten die Ergebnisse, dass sich die berichteten Symptome innerhalb der Zwillingspaare häufig unterschieden und es keine signifikanten Korrelationen innerhalb der Paare für eines der Symptome und/oder eine der Beschwerden gab. Gleichzeitig war die Symptomschwere in unserer Studienpopulation mit einem Mittelwert von $3,1 \pm 2,8$ eher niedrig. Daher wurden mögliche individuelle Faktoren, die den Krankheitsverlauf beeinflussen, genauer untersucht und es fand sich eine positive Korrelation zwischen Rauchverhalten, BMI, Impfstatus und der Symptomschwere der Probanden. Eine statistisch signifikante Korrelation (Spearman's $r = 0,563$, $p < 0,05$) fand sich für den Impfstatus und die Symptomschwere. Dieses Ergebnis unterscheidet sich von den Ergebnissen anderer Studien, die zeigten, dass geimpfte Personen ein geringeres Risiko haben eine symptomatische SARS-CoV-2-Infektion (Baradaran et al., 2022) oder COVID-19-Folgesymptome in den ersten ein bis sechs Monaten nach der Infektion zu entwickeln als ungeimpfte Personen (Al-Aly et al., 2022). Zum Zeitpunkt der Datenerhebung gaben 15% der Zwillinge an, bisher nicht gegen SARS-CoV-2 geimpft zu sein, 85% der Teilnehmer hatten bereits eine oder mehrere Impfungen erhalten. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass der aktuelle Impfstatus der Zwillinge erfasst wurde,

nicht jedoch der Impfstatus zum Zeitpunkt der Infektion oder das genaue Datum der Impfungen. Folglich ist unklar, wie viel Zeit zwischen Impfung und Infektion vergangen war und ob die Teilnehmer gegebenenfalls erst nach der SARS-CoV-2-Infektion geimpft wurden. Diese zusätzlichen Informationen könnten für die Interpretation der hier präsentierten Ergebnisse von Bedeutung sein; insbesondere da die Wahrscheinlichkeit länger anhaltender Symptome von dem zeitlichen Abstand zur Impfung abzuhängen scheint (Antonelli et al., 2022b).

Die Berechnungen der Heritabilität bezüglich der Symptomschwere nach einer SARS-CoV-2-Infektion innerhalb unserer Studienpopulation zeigte keine signifikanten Werte. Andere Fallberichte berichten gleichermaßen von unterschiedlichen COVID-19-Verläufen bei Zwillingspaaren (Goel et al., 2020, Chan et al., 2022): Ein Fallbericht von Lazzeroni und Kollegen stellt ebenfalls ein MZ Zwillingsspaar vor, das konkordant an COVID-19 erkrankt war, aber unterschiedlich schwere Krankheitsverläufe zeigte (Lazzeroni et al., 2021). Ein möglicher Ansatz für die Erklärung der hier beobachteten unterschiedlichen Verläufe könnte das Vorhandensein einer vorbestehenden T-Zell-Immunität sein: Zu Beginn der Pandemie entwickelte sich die Hypothese, dass ein T-Zell-Gedächtnis aus einer früheren Infektion mit saisonalen Erkältungs-Coronaviren einen teilweisen Schutz gegen SARS-CoV-2 bieten könnte, was möglicherweise die bei COVID-19 beobachtete große Heterogenität erklärt (Mateus et al., 2020, Sagar et al., 2021). Trotz ähnlichem Gesundheitsprofil, geteilten Umwelteinflüssen und Lebensstilfaktoren zeigten die beiden Zwillinge unterschiedlich schwere Krankheitsverläufe, was auch für einen komplexen multifaktoriellen Erbgang sprechen könnte. Die Identifizierung genetischer Varianten, die mit einer höheren Anfälligkeit für die Infektion oder schwereren COVID-19-Verläufen einhergehen, stand weltweit im Mittelpunkt zahlreicher Studien (Fricke-Galindo and Falfán-Valencia, 2021, Asgari and Pousaz, 2021, Casanova and Su, 2020, Cappadona et al., 2023). So wurden in den letzten Jahren eine Vielzahl von Studien durchgeführt, die die Bedeutung der Wirtsgenetik für den Schweregrad von COVID-19 (Cruz et al., 2022, Kousathanas et al., 2022) und das Risiko klinischer Manifestationen unterstreichen (Williams et al., 2020, Yildirim et al., 2021). Weltweit durchgeführte

genomweite Assoziationsstudien (GWAS) haben einige genetische Varianten identifiziert, die zur Anfälligkeit bzw. zu einem schweren COVID-19-Verlauf beitragen; darunter beispielsweise seltene Loss-of-Function-Varianten in Genen, die an bestimmten Signalwegen beteiligt sind (Velavan et al., 2021, Povysil et al., 2021, van der Made et al., 2020) oder Missense-Varianten, die die Aktivität bestimmter Transmembran-Proteasen beeinflussen (Velavan et al., 2021, Jahanafrooz et al., 2022, Monticelli et al., 2021). Trotz aller bisher angewandten Strategien ist ein großer Teil der Heritabilität noch nicht aufgeklärt. Der unterschiedliche Krankheitsverlauf bei MZ Zwillingen könnte auch dadurch erklärt werden, dass das Immunsystem somatisch durch Mutationen in späteren Entwicklungsstadien definiert ist und so selbst bei MZ Zwillingen unterschiedliche Krankheitsverläufe rechtfertigen könnte (Ellinghaus et al., 2020, Orsucci et al., 2021). Es gibt eine Vielzahl von alternativen Techniken und Strategien, die dazu beitragen könnten, dieses Feld künftig weiterzuentwickeln. Beispielsweise könnten epistatische (Gen-Gen), Interaktions- (Gen-Umwelt) oder Haplotyp-Analysen durchgeführt werden. Weiterhin lassen neue Ansätze der künstlichen Intelligenz in der Humangenetik auf zukünftige vielversprechende Ergebnisse hoffen (Gerussi et al., 2022, De La Vega et al., 2021, Yang et al., 2021), die ebenfalls zur Weiterentwicklung dieses Forschungsgebietes beitragen könnten.

3.2.2 Die Rolle von Genen und Umwelteinflüssen auf die Anfälligkeit und Schwere einer Pandemie-assoziierten Fatigue

Während der Pandemie wurde zunehmend deutlich, dass die psychische Gesundheit nicht nur bei Menschen nach einer SARS-CoV-2-Infektion, sondern auch bei Menschen ohne vorherige Infektion beeinträchtigt ist (Pandya and Lodha, 2022, Cénat et al., 2022). Häufig beschrieben werden Symptome wie Fatigue, Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen oder Interessenverlust (Wild, 2021), die genauso häufig zu sein scheinen wie bei Infizierten (Matta et al., 2022). Diese Berichte stimmen mit den Ergebnissen dieser Forschungsarbeit überein: 34,5% unserer Studienpopulation gab an, seit der Pandemie einen Anstieg von Müdigkeit und Erschöpfung zu erleben. Einige Zwillingsstudien konnten bereits zeigen, dass Depressivität (Gigantesco et al., 2022, Tsang et al.,

2021), Ängstlichkeit (Gigantesco et al., 2022, Tsang et al., 2021, Duncan et al., 2020) sowie wahrgenommener Stress (Tsang et al., 2021, Duncan et al., 2020) während der COVID-19-Pandemie zunahmen, während Optimismus und subjektiver Lebenssinn abnahmen (de Vries et al., 2022). Was allerdings Fatigue, das häufigste anhaltende Symptom nach COVID-19, anbelangt, so wurden bisher in keiner Studie speziell Zwillinge ohne vorherige SARS-CoV-2-Infektion untersucht, um die Prävalenz und die Veränderungen der Fatigue während der Pandemie zu bewerten und zu untersuchen, ob diese durch genetische, gemeinsame Umwelt- und/oder individuelle Komponenten erklärt werden können.

Bei der Frage, ob die Zwillinge seit der COVID-19-Pandemie einen Anstieg von Müdigkeit und Erschöpfung verspüren, ergaben sich sowohl für die MZ Paare als auch für die DZ Paare signifikante Korrelationen bezüglich der Antworten innerhalb der Paare. Diese Ergebnisse lassen sich als Hinweis auf einen nicht unerheblichen Einfluss von genetischen Effekten und gemeinsamer Umwelt auf die Anfälligkeit für Pandemie-assoziierte Fatigue interpretieren. In ähnlicher Weise wurde in anderen Zwillingsstudien Erblichkeit als ein Einflussfaktor für die Entwicklung einer Fatigue geschätzt (Corfield et al., 2017, Hickie et al., 1999, Sullivan et al., 2005). So berichtet eine Studie an 1253 australischen Zwillingspaaren eine Heritabilität von 40% für das Symptom Fatigue, das von den Probanden in den letzten Wochen erlebt wurde (Corfield et al., 2017). Speziell zur Pandemie-assoziierten Fatigue wurden bereits einige Studien durchgeführt, die beispielsweise die Intensität einer pandemiebedingten Fatigue an medizinischem Personal untersucht haben (Sagherian et al., 2020). Insgesamt lässt sich allerdings sagen, dass es gemäß unseres Wissens zum aktuellen Zeitpunkt keine Zwillingsstudie gibt, die den Anteil von Genen und Umwelteinflüssen speziell auf die Anfälligkeit und Intensität der Pandemie-assoziierten Fatigue untersucht hat. Um diese Einflüsse auf die Intensität der Pandemie-assoziierten Fatigue näher zu beleuchten, lag in den Berechnungen dieser Forschungsarbeit eine genauere Betrachtung auf diejenigen Paaren, die konkordant von einer Zunahme von Müdigkeit und Erschöpfung seit der COVID-19-Pandemie berichteten: In allen

Fatigue-Dimensionen schienen die Heritabilität mit $h^2 = 0,32$ bis $h^2 = 1,04$ und die individuelle Umwelt mit $e^2 = 0,48$ bis $e^2 = 0,84$ den größten Einfluss auf die Intensität der jeweiligen Dimension zu haben. Den höchsten Anteil an genetischem Einfluss fanden wir für die Dimensionen generelle Fatigue und reduzierte Aktivität. Da es keine früheren Studien über pandemiebedingte Müdigkeit bei Zwillingspaaren ohne vorherige SARS-CoV-2-Infektion gibt, haben wir die hier zu diskutierenden Ergebnisse mit anderen Zwillingsstudien über Fatigue im Zusammenhang mit COVID-19, Depressivität oder Angstzuständen verglichen. Hier stellten wir fest, dass die Ergebnisse dieser Forschungsarbeit mit diesen Zwillingsstudien übereinstimmen, die ebenfalls eine moderat vererbare Komponente für Fatigue beschreiben (Hickie et al., 1999, Vassend et al., 2018, Løke et al., 2022, Williams et al., 2020). Diese Erkenntnisse könnten auch eine potenzielle klinische Bedeutung haben: Trotz dessen, dass die Ergebnisse dieser Dissertation eine zugrundeliegende genetische Komponente unterstreichen, sollten diese Resultate nicht deterministisch betrachtet werden, da ein genetischer Einfluss die Möglichkeit einer wirksamen Behandlung nicht ausschließt. Umwelteinflüsse können dennoch wesentlich zu Veränderungen der Befunde beitragen und eine Verbesserung des klinischen Bildes psychopathologischer Symptome kann durch positive Umwelterfahrungen, wie zum Beispiel positive Lebensereignisse, ausgelöst werden (Middeldorp et al., 2008).

Für die Fatigue-Dimensionen physische Fatigue, reduzierte Motivation, mentale Fatigue und den Gesamt-Fatigue-Score stellte in dieser Studie die individuelle Umwelt den stärksten Einflussfaktor dar. Insgesamt lässt sich die Pathogenese der Fatigue am besten durch ein biopsychosoziales Modell erklären (Weingärtner and Stengel, 2021), wobei auch genetische Faktoren (Joli et al., 2022) und frühere Infektions- oder Autoimmunerkrankungen (Graham et al., 2021) zu den Einflussfaktoren gehören, die zur Entstehung von Fatigue beitragen oder eine erhöhte Anfälligkeit bedingen können. Individuelle Faktoren, die speziell mit der Pandemie-assoziierten Fatigue in Verbindung stehen können, sind zum Beispiel bestimmte Persönlichkeitsmerkmale wie ein höheres Stress- und Angstniveau sowie die Sorge um die persönliche und familiäre

Sicherheit (Labrague and Ballad, 2021, Majumdar et al., 2020). In Publikation 2 (siehe Kapitel 2.2) fand sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Zahl der Komorbiditäten der Probanden und der Anfälligkeit sowie der Intensität der verschiedenen Fatigue-Dimensionen. Zwei systematische Reviews, die potenzielle Einflussfaktoren auf die Fatigue untersuchten, berichteten ebenfalls von der Zahl der Komorbiditäten als Einflussfaktor auf die Ausprägung einer Fatigue (Torossian and Jacelon, 2021, Joli et al., 2022). Eine Studie an 243 philippinischen Studenten berichtete, dass das weibliche Geschlecht mit einer stärkeren Intensität der pandemiebedingten Fatigue einhergehe (Labrague and Ballad, 2021). Eine andere Studie, die eine polnische Population mit 1064 Teilnehmern untersuchte, bestätigte ebenfalls diese Ergebnisse (Domosławska-Żylińska et al., 2023). Insgesamt haben mehrere Studien und Metaanalysen das weibliche Geschlecht als potenziell prädisponierenden Faktor für Fatigue identifiziert (Bensing et al., 1999, Zhang et al., 2021, Wang et al., 2021b), was das Geschlechterverhältnis in der Gruppe, die von erhöhter Müdigkeit seit der Pandemie berichtet, erklären könnte. Studien haben gezeigt, dass Frauen die negativen Folgen der Pandemie, die zu Veränderungen in ihrem täglichen Leben führen, in stärkerem Maße erleben als Männer. Tendenziell scheint das Geschlecht einer der Faktoren zu sein, die das Ausmaß der negativen Folgen der Pandemie beeinflussen (Organization for Economic Co-operation and Development, 2020).

In der medizinischen Forschung wird immer häufiger der Begriff der pandemischen Fatigue verwendet – die WHO definiert dieses Symptom als körperliche und geistige Müdigkeit, die während einer Pandemie als Folge der Unterbrechung der üblichen Routinen und Aktivitäten einer Person aufgrund verschiedener Maßnahmen zur Verringerung der Virusübertragung (beispielsweise Quarantäne oder soziale Distanzierung) auftreten kann (World Health Organization, 2020). Die Abriegelungsmaßnahmen haben zwar dazu beigetragen, die Übertragung des Coronavirus wirksam einzudämmen oder zu verlangsamen, sie haben jedoch auch die Lebensweise der Menschen erheblich beeinträchtigt. Dies hatte schwerwiegende Auswirkungen auf die psychische Gesundheit sowie das Wohlbefinden; insbesondere bei jungen Menschen

(Marroquín et al., 2020, Volkan and Volkan, 2020). Wie bereits erwähnt, ist eine der am häufigsten berichteten Folgen der Abriegelungsmaßnahmen während der COVID-19-Pandemie Fatigue oder ein Zustand geistiger und körperlicher Erschöpfung (Nitschke et al., 2021, Meo et al., 2020). Auch die Ergebnisse dieser Forschungsarbeit zeigten eine starke signifikante Korrelation zwischen der Stärke der psychischen Beeinträchtigung durch Quarantänemaßnahmen und der Intensität mehrerer Fatigue-Dimensionen. Folgen der Unterbrechung von Routinen und Aktivitäten einer Person, sozialer Isolation, unmittelbarer Bedrohung der Gesundheit und Unvorhersehbarkeit, können sich in einer Mischung aus körperlichen, geistigen und/oder emotionalen Anzeichen äußern (Australian Psychological Society, 2020). In vielen Studien, die die pandemische Fatigue untersuchten, wurde die sogenannte Pandemic Fatigue Scale (PFS) verwendet, die aus 6 Items zu Themen wie zum Beispiel Demotivation, die empfohlenen Schutzmaßnahmen weiter zu befolgen, besteht (Torales et al., 2023). In der hier präsentierten Studie wurde allerdings nur ein Item zur subjektiven psychischen Beeinträchtigung durch die Quarantänemaßnahmen verwendet, das auf einer Skala von 0 = gar nicht bis 10 = sehr stark von den Probanden bewertet werden sollte. Eine türkische Studie konnte außerdem zeigen, dass Wissen, Einstellungen und Verhalten in Bezug auf Präventivmaßnahmen zwar immens wichtig sind, um die Übertragung der Krankheit zu verhindern, aber auch positiv mit der physischen und mentalen Fatigue der Teilnehmer korrelierten (Morgul et al., 2021). Man könnte anhand dieser Ergebnisse spekulieren, ob Fatigue als psychisches Ergebnis auf pandemiebedingte Angst und Beunruhigung zurückzuführen sein könnte. Die aktuelle Evidenz zu Auslösern oder Triggern der Fatigue ist allerdings noch widersprüchlich (Torossian and Jacelon, 2021, Hulme et al., 2017), was darauf hinweist, dass potenzielle Forschungsbereiche weiter untersucht werden müssen, um zukünftige Therapieansätze auf der besten wissenschaftlichen Evidenz aufzubauen.

3.3 Schlussfolgerung und Ausblick

Die (anhaltende) COVID-19-Pandemie stellt(e) weltweit eine große Herausforderung für die öffentliche Gesundheit dar. Mit der Entwicklung und Erprobung potenzieller Therapeutika und Impfstoffe wird es immer wichtiger, potenzielle Kandidatengene oder Polymorphismen sowie Einflussfaktoren zu identifizieren, die den Krankheitsverlauf einer SARS-CoV-2-Infektion und die gesundheitlichen Folgen beeinflussen können. Frühere Zwillingsstudien konnten bereits zeigen, dass die genetische Ausstattung des Wirts eine wichtige Rolle bei der Anfälligkeit und Schwere bestimmter Infektionskrankheiten spielt (Comstock, 1978, Herndon and Jennings, 1951, Hwang et al., 2012, Kaufmann, 2005, Lin et al., 1989, Misch et al., 2010). In Bezug auf die Symptomschwere nach einer SARS-CoV-2-Infektion deuten die dargestellten Berechnungen vor allem auf Einflüsse der geteilten Umwelt und der individuellen Umwelt (Rupp et al., 2022b) und weniger auf einen signifikanten Einfluss von Genen hin. Andere Fallberichte zu COVID-19 bei Zwillingspaaren berichten ähnliches (Goel et al., 2020, Chan et al., 2022, Lazzeroni et al., 2021). Als mögliche individuelle Faktoren, die den Krankheitsverlauf im Rahmen von COVID-19 bzw. die Symptomschwere beeinflussen, identifizierten die hier präsentierten Ergebnisse das Rauchverhalten, den BMI und den Impfstatus der Probanden. Obwohl in den letzten Jahren weltweit zahlreiche Studien durchgeführt wurden, die die Bedeutung der Wirtsgenetik für den klinischen Verlauf von COVID-19 unterstreichen (Cruz et al., 2022, Kousathanas et al., 2022, Williams et al., 2020, Yildirim et al., 2021, Velavan et al., 2021, Povysil et al., 2021, van der Made et al., 2020, Jahanafrooz et al., 2022, Monticelli et al., 2021), ist ein großer Teil der Heritabilität bisher nicht aufgeklärt. Es gibt beispielsweise Hinweise für somatische Mutationen des Immunsystems als Ursache für unterschiedliche Krankheitsverläufe bei MZ Zwillingen (Ellinghaus et al., 2020, Orsucci et al., 2021). Folglich stellen Wechselwirkungen zwischen Genen und Umwelt immer noch einen Grund für Unterschiede zwischen Zwillingen dar, und die weitere Suche nach Kandidatengenen ist auf dem Weg zu einer personalisierten Medizin von entscheidender Bedeutung.

Wie die Ergebnisse dieser Forschungsarbeit und andere Studien gezeigt haben, nehmen psychische Probleme im Verlauf der Pandemie auch bei Personen ohne vorherige SARS-CoV-2-Infektion zu (Pandya and Lodha, 2022, Cénat et al., 2022, Matta et al., 2022). In Bezug auf die Anfälligkeit für eine Pandemie-assoziierte Fatigue verdeutlichen die Ergebnisse in Publikation 2 einen vorrangigen Einfluss von Genen und gemeinsamer Umwelt. Andere Zwillingsstudien schätzen die genetische Ausstattung ebenfalls als einen Einflussfaktor für die Entwicklung einer Fatigue (Corfield et al., 2017, Hickie et al., 1999, Sullivan et al., 2005). Die Intensität der Pandemie-assoziierten Fatigue scheint, unseren Berechnungen zufolge, sowohl durch genetische als auch durch individuelle Umweltkomponenten beeinflusst zu werden. Individuelle Faktoren in Publikation 2, die speziell mit der Intensität der Pandemie-assoziierten Fatigue in Verbindung stehen können, sind die Zahl der Komorbiditäten der Probanden sowie die Stärke der psychischen Beeinträchtigung durch die Quarantänemaßnahmen. Ähnliche Ergebnisse lieferten andere Studien (Torossian and Jacelon, 2021, Joli et al., 2022, Nitschke et al., 2021, Meo et al., 2020). In Bezug auf die Pandemie-assoziierte Fatigue wird deutlich, dass es sich hierbei um ein häufiges Leiden handelt. Da ein höheres Maß an Fatigue die körperlichen, geistigen und kognitiven Funktionen einer Person beeinträchtigen kann (Trendall, 2000), ist es von entscheidender Bedeutung, Strategien zu entwickeln, um dieses Problem zukünftig durch evidenzbasierte Ansätze anzugehen.

Zusammenfassend quantifizieren beide Publikationen (siehe Kapitel 2.1 und Kapitel 2.2) den Anteil von genetischen, gemeinsamen und individuellen Umwelteinflüssen auf die Auswirkungen der COVID-19-Pandemie, insbesondere auf den klinischen Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion sowie die Anfälligkeit und Intensität einer Pandemie-assoziierten Fatigue. Die hier präsentierten genetischen Einflüsse auf somatische sowie psychische Symptome im Rahmen der COVID-19-Pandemie, sollten aus klinischer Sicht nicht deterministisch betrachtet werden und schließen die Effektivität einer wirksamen Behandlung nicht aus. Es ist zu berücksichtigen, dass Umwelteinflüsse einen wesentlichen Beitrag zu Veränderungen des klinischen Erscheinungsbildes leisten (Middeldorp

et al., 2008). Diese Erkenntnis betont folglich die Wichtigkeit von klinischen Unterstützungsstrategien, die darauf abzielen, das aktuelle Umfeld beispielsweise durch die Stärkung der sozialen Unterstützung zu verändern.

Um die Anteile von Genen und Umweltfaktoren auf den individuellen Verlauf der COVID-19-Pandemie genauer zu beleuchten und in Zukunft wirksame Therapie- und Präventionsansätze (auch im Rahmen von gegebenenfalls weiteren Pandemien) zu etablieren, sind künftige Zwillingsstudien mit größeren Stichproben und Längsschnittdesign in Kombination mit genetischen Analysen erforderlich.

4. Zusammenfassung

Hintergrund: Das klinische Erscheinungsbild von COVID-19 weist ein bemerkenswert breites Spektrum an Symptomen auf. Obwohl Studien an erwachsenen Zwillingspaaren zu COVID-19-Verläufen bislang selten sind, wurde in aktuellen Untersuchungen zur Erforschung potenzieller Kandidatengene und Polymorphismen bereits betont, dass es eine genetische Komponente gibt, die mit den höchst unterschiedlichen klinischen Verläufen der Infektion in Verbindung steht. Weiterhin wurde im Verlauf der Pandemie immer deutlicher, dass die psychische Gesundheit nicht nur bei Menschen nach einer SARS-CoV-2-Infektion beeinträchtigt ist, sondern auch bei Personen ohne bisherige Infektion. Bei dieser Dissertation handelt es sich um die erste Studie, die erwachsene MZ und DZ Zwillinge untersucht, die konkordant an COVID-19 erkrankt sind oder übereinstimmend bisher nicht erkrankt sind, um die Rolle von genetischen, gemeinsamen und individuellen Umwelteinflüssen auf die Auswirkungen der COVID-19-Pandemie zu quantifizieren. Es soll die Frage beantwortet werden, welchen Anteil Gene, geteilte und nicht-geteilte Umweltkomponenten auf den klinischen Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion sowie die Anfälligkeit und Intensität einer Pandemie-assoziierten Fatigue haben.

Methoden: Es wurden 822 Zwillinge befragt und die Daten von 220 Zwillingen (60 MZ Paare, 50 DZ Paare) analysiert. Hierbei fanden der Barthel-Index, das MFI sowie ein selbst entwickelter Fragebogen Verwendung, der Fragen zu aktueller Größe und Gewicht, Rauchverhalten, einer früheren oder aktuellen SARS-CoV-2-Infektion und dem aktuellen Impfstatus enthielt. Aktuelle Beschwerden und physische Einschränkungen, die seit der SARS-CoV-2-Infektion bestehen oder auf die Infektion zurückgeführt werden, wurden erhoben. Weiterhin sollten die psychische Beeinträchtigung durch die Infektion sowie durch die Pandemiemaßnahmen und der soziale Rückzug aufgrund der Angst vor einer SARS-CoV-2-Infektion bewertet werden. Zusätzlich wurden die bisher nicht-infizierten Teilnehmer nach einer Zunahme von Müdigkeit oder Erschöpfung seit der COVID-19-Pandemie befragt. Es wurden

Intraklassen-Korrelationen berechnet und die Falconer-Formel wurde verwendet, um den Anteil genetischer Einflüsse sowie gemeinsamer Umwelt und persönlicher Erfahrungen auf die untersuchten Merkmale zu quantifizieren. Darüber hinaus wurden potenzielle Faktoren, die die Symptomschwere sowie das Auftreten und den Schweregrad pandemiebedingter Fatigue beeinflussen, untersucht und diskutiert.

Ergebnisse: 10 Paare waren konkordant bereits mit SARS-CoV-2 infiziert, 100 Paare waren konkordant bisher nicht infiziert. Diese beiden Gruppen wurden in den Berechnungen separat betrachtet: Innerhalb der bereits infizierten Paare zeigten die Berechnungen eine hohe geschätzte Heritabilität von $h^2 = 1,158$ für die psychische Beeinträchtigung nach einer SARS-CoV-2-Infektion und für allgemeine Fatigue einen Wert von $h^2 = 1,258$ (Rupp et al., 2022a). Auf die Symptomschwere scheinen die geteilte Umwelt ($c^2 = 1,498$) und die individuelle Umwelt ($e^2 = 1,0$) den stärksten Einfluss zu haben (Rupp et al., 2022a). Eine positive Korrelation fand sich zwischen Rauchverhalten, BMI, Impfstatus und der Symptomschwere der Probanden (Rupp et al., 2022a). Von den 100 bisher nicht erkrankten Zwillingspaaren berichteten 34,5% von einer Zunahme von Müdigkeit und Erschöpfung seit der Pandemie (Rupp et al., 2022b). Für alle Fatigue-Dimensionen wurde die Heritabilität mit $h^2 = 0,32$ bis $h^2 = 1,04$ berechnet und die individuelle Umwelt mit $e^2 = 0,48$ bis $e^2 = 0,84$ als der größte Einfluss auf die Intensität der jeweiligen Dimension (Rupp et al., 2022b). Eine signifikant positive Korrelation fand sich zwischen körperlicher Fatigue und der Anzahl der Komorbiditäten sowie zwischen der psychischen Beeinträchtigung durch die Quarantänemaßnahmen und dem Gesamt-Fatigue-Score (Rupp et al., 2022b).

Schlussfolgerung: Gene sowie gemeinsame und individuelle Umweltfaktoren spielen in Bezug auf den klinischen Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion sowie die Anfälligkeit und Intensität einer Pandemie-assoziierten Fatigue eine deutliche Rolle. Ein großer Teil der genetischen Einflüsse ist bisher trotzdem noch ungeklärt und Wechselwirkungen zwischen Genen und Umwelt stellen immer noch einen Grund für Unterschiede zwischen Zwillingen dar. Die weitere Suche nach Kandidatengenen auf dem Weg zur personalisierten Medizin ist also von entscheidender Bedeutung. Weiterhin sollten zukünftig wirksame

Präventions- und Interventionsprogramme implementiert werden, um die Auswirkungen der COVID-19-Pandemie (und gegebenenfalls weiterer Pandemien) auf die Bevölkerung zu mildern.

5. Literaturverzeichnis

- ABDELRAHMAN, M. M., ABD-ELRAHMAN, N. M. & BAKHEET, T. M. 2021. Persistence of symptoms after improvement of acute COVID19 infection, a longitudinal study. *J Med Virol*, 93, 5942-5946.
- AFARI, N., MOSTOUFI, S., NOONAN, C., POESCHLA, B., SUCCOP, A., CHOPKO, L. & STRACHAN, E. 2011. C-reactive protein and pain sensitivity: findings from female twins. *Ann Behav Med*, 42, 277-83.
- AL-ALY, Z., BOWE, B. & XIE, Y. 2022. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*, 28, 1461-1467.
- AL MAQBALI, M., AL BADI, K., AL SINANI, M., MADKHALI, N. & DICKENS, G. L. 2022. Clinical Features of COVID-19 Patients in the First Year of Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biol Res Nurs*, 24, 172-185.
- ANDERSON, R. M. & MAY, R. M. 1991. *Infectious diseases of humans: dynamics and control*, Oxford university press.
- ANTONELLI, M., PENFOLD, R. S., MERINO, J., SUDRE, C. H., MOLTENI, E., BERRY, S., CANAS, L. S., GRAHAM, M. S., KLASER, K., MODAT, M., MURRAY, B., KERFOOT, E., CHEN, L., DENG, J., ÖSTERDAHL, M. F., CHEETHAM, N. J., DREW, D. A., NGUYEN, L. H., PUJOL, J. C., HU, C., SELVACHANDRAN, S., POLIDORI, L., MAY, A., WOLF, J., CHAN, A. T., HAMMERS, A., DUNCAN, E. L., SPECTOR, T. D., OURSELIN, S. & STEVES, C. J. 2022a. Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. *Lancet Infect Dis*, 22, 43-55.
- ANTONELLI, M., PUJOL, J. C., SPECTOR, T. D., OURSELIN, S. & STEVES, C. J. 2022b. Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2. *Lancet*, 399, 2263-2264.
- ASADI, S., WEXLER, A. S., CAPPAS, C. D., BARREDA, S., BOUVIER, N. M. & RISTENPART, W. D. 2019. Aerosol emission and superemission during human speech increase with voice loudness. *Sci Rep*, 9, 2348.
- ASGARI, S. & POUZAZ, L. A. 2021. Human genetic variants identified that affect COVID susceptibility and severity. *Nature*, 600, 390-391.
- AUSTRALIAN PSYCHOLOGICAL SOCIETY. 2020. Managing lockdown fatigue [Online]. Available: <https://psychology.org.au/getmedia/74e7a437-997c-4eea-a49c-30726ce94cf0/20aps-is-covid-19-public-lockdown-fatigue.pdf> [Accessed 12.05.2023].
- BAKALIDOU, D., KROMMYDAS, G., ABDIMIOTI, T., THEODOROU, P., DOSKAS, T. & FILLOPOULOS, E. 2022. The Dimensionality of the Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) Derived From Healthy Adults and Patient Subpopulations: A Challenge for Clinicians. *Cureus*, 14, e26344.
- BALLOUZ, T., MENGES, D., KAUFMANN, M., AMATI, R., FREI, A., VON WYL, V., FEHR, J. S., ALBANESE, E. & PUHAN, M. A. 2023. Post COVID-19 condition after Wildtype, Delta, and Omicron SARS-CoV-2 infection and prior vaccination: Pooled analysis of two population-based cohorts. *PLoS One*, 18, e0281429.
- BARADARAN, H. R., DEHGHANBANADAKI, H., MORADPOUR, F., ESHRATI, B., MORADI, G., AZAMI, M., HAJI GHADERY, A., MEHRABI NEJAD, M. M. & MORADI, Y. 2022. The effect of COVID-19 mRNA vaccines against postvaccination laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection, symptomatic COVID-19 infection, hospitalization, and mortality rate: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Vaccines*, 21, 1455-1464.
- BARR, P. J., BERRY, S. A., GOZANSKY, W. S., MCQUILLAN, D. B., ROSS, C., CARMICHAEL, D., AUSTIN, A. M., SATTERLUND, T. D., SCHIFFERDECKER, K. E., COUNCIL, L., DANNENBERG, M. D., WAMPLER, A. T., NELSON, E. C. & SKINNER, J. 2020. No date for the PROM: the association between patient-reported health events and clinical coding in primary care. *J Patient Rep Outcomes*, 4, 17.
- BARTKO, J. J. 1976. On various intraclass correlation reliability coefficients. *Psychological Bulletin*, 83, 762-765.
- BENSING, J. M., HULSMAN, R. L. & SCHREURS, K. M. 1999. Gender differences in fatigue: biopsychosocial factors relating to fatigue in men and women. *Med Care*, 37, 1078-83.

- BERNTZEN, B., JUKARAINEN, S., KATAJA, M., HAKKARAINEN, A., LUNDBOM, J., LUNDBOM, N., TAMMELIN, T., SIMONEN, R., PIIRILÄ, P., RISSANEN, A., KAPRIO, J., PAAVONEN, E. J. & PIETILÄINEN, K. H. 2018. Physical activity, cardiorespiratory fitness, and metabolic outcomes in monozygotic twin pairs discordant for body mass index. *Scand J Med Sci Sports*, 28, 1048-1055.
- BEYERSTEDT, S., CASARO, E. B. & RANGEL É, B. 2021. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 40, 905-919.
- BOECHAT, J. L., CHORA, I., MORAIS, A. & DELGADO, L. 2021. The immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 immunopathology - Current perspectives. *Pulmonology*, 27, 423-437.
- BOOMSMA, D., BUSJAHN, A. & PELTONEN, L. 2002. Classical twin studies and beyond. *Nat Rev Genet*, 3, 872-82.
- BRANDAL, L. T., MACDONALD, E., VENETI, L., RAVLO, T., LANGE, H., NASEER, U., FERUGLIO, S., BRAGSTAD, K., HUNGNES, O., ØDESKAUG, L. E., HAGEN, F., HANCH-HANSEN, K. E., LIND, A., WATLE, S. V., TAXT, A. M., JOHANSEN, M., VOLD, L., AAVITSLAND, P., NYGÅRD, K. & MADSLIEN, E. H. 2021. Outbreak caused by the SARS-CoV-2 Omicron variant in Norway, November to December 2021. *Euro Surveill*, 26.
- BURKI, T. K. 2021. Lifting of COVID-19 restrictions in the UK and the Delta variant. *Lancet Respir Med*, 9, e85.
- BUSJAHN, A. 2013. HealthTwiSt: the Berlin Twin Registry for health research. *Twin Res Hum Genet*, 16, 163-6.
- CAPPADONA, C., RIMOLDI, V., PARABOSCHI, E. M. & ASSELTA, R. 2023. Genetic susceptibility to severe COVID-19. *Infect Genet Evol*, 110, 105426.
- CASANOVA, J. L. & SU, H. C. 2020. A Global Effort to Define the Human Genetics of Protective Immunity to SARS-CoV-2 Infection. *Cell*, 181, 1194-1199.
- CÉNAT, J. M., FARAHI, S., DALEXIS, R. D., DARIUS, W. P., BEKARKHANECHI, F. M., POISSON, H., BROUSSARD, C., UKWU, G., AUGUSTE, E., NGUYEN, D. D., SEHABI, G., FURYK, S. E., GEDEON, A. P., ONESI, O., EL AOUAME, A. M., KHODABOCUS, S. N., SHAH, M. S. & LABELLE, P. R. 2022. The global evolution of mental health problems during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Affect Disord*, 315, 70-95.
- CHALLEN, R., BROOKS-POLLOCK, E., READ, J. M., DYSON, L., TSANEVA-ATANASOVA, K. & DANON, L. 2021. Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: matched cohort study. *Bmj*, 372, n579.
- CHAN, N., BERGER, J. I., GUO, A., INAMDAR, N. & SAMARNEH, M. 2022. A Tale of Two Twins: Discordant Presentation of COVID-19 in Identical Twins. *Cureus*, 14, e25610.
- CHAPMAN, S. J. & HILL, A. V. 2012. Human genetic susceptibility to infectious disease. *Nat Rev Genet*, 13, 175-88.
- CLIFT, A. K., COUPLAND, C. A. C., KEOGH, R. H., HEMINGWAY, H. & HIPPISEY-COX, J. 2021. COVID-19 Mortality Risk in Down Syndrome: Results From a Cohort Study of 8 Million Adults. *Ann Intern Med*, 174, 572-576.
- COMSTOCK, G. W. 1978. Tuberculosis in twins: a re-analysis of the Proffit survey. *Am Rev Respir Dis*, 117, 621-4.
- CORFIELD, E. C., MARTIN, N. G. & NYHOLT, D. R. 2017. Familiality and Heritability of Fatigue in an Australian Twin Sample. *Twin Res Hum Genet*, 20, 208-215.
- CORMAN, V. M., MUTH, D., NIEMEYER, D. & DROSTEN, C. 2018. Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. *Adv Virus Res*, 100, 163-188.
- CORONAVIRIDAE STUDY GROUP OF THE INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES 2020. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*, 5, 536-544.
- CRUZ, R., DIZ-DE ALMEIDA, S., LÓPEZ DE HEREDIA, M., QUINTELA, I., CEBALLOS, F. C., PITA, G., LORENZO-SALAZAR, J. M., GONZÁLEZ-MONTELONGO, R., GAGO-DOMÍNGUEZ, M., SEVILLA PORRAS, M., TENORIO CASTAÑO, J. A., NEVADO, J., AGUADO, J. M., AGUILAR, C., AGUILERA-ALBESA, S., ALMADANA, V., ALMOGUERA, B., ALVAREZ, N., ANDREU-BERNABEU, Á., ARANA-ARRI, E., ARANGO, C., ARRANZ, M. J., ARTIGA, M. J., BAPTISTA-ROSAS, R. C., BARREDA-

- SÁNCHEZ, M., BELHASSEN-GARCIA, M., BEZERRA, J. F., BEZERRA, M. A. C., BOIX-PALOP, L., BRION, M., BRUGADA, R., BUSTOS, M., CALDERÓN, E. J., CARBONELL, C., CASTANO, L., CASTELAO, J. E., CONDE-VICENTE, R., CORDERO-LORENZANA, M. L., CORTES-SANCHEZ, J. L., CORTON, M., DARNAUDE, M. T., DE MARTINO-RODRÍGUEZ, A., DEL CAMPO-PÉREZ, V., DIAZ DE BUSTAMANTE, A., DOMÍNGUEZ-GARRIDO, E., LUCHESSI, A. D., EIROS, R., ESTIGARRIBIA SANABRIA, G. M., CARMEN FARIÑAS, M., FERNÁNDEZ-ROBELO, U., FERNÁNDEZ-RODRÍGUEZ, A., FERNÁNDEZ-VILLA, T., GIL-FOURNIER, B., GÓMEZ-ARRUE, J., GONZÁLEZ ÁLVAREZ, B., GONZALEZ BERNALDO DE QUIRÓS, F., GONZÁLEZ-PEÑAS, J., GUTIÉRREZ-BAUTISTA, J. F., HERRERO, M. J., HERRERO-GONZALEZ, A., JIMENEZ-SOUSA, M. A., LATTIG, M. C., LIGER BORJA, A., LOPEZ-RODRIGUEZ, R., MANCEBO, E., MARTÍN-LÓPEZ, C., MARTÍN, V., MARTINEZ-NIETO, O., MARTINEZ-LOPEZ, I., MARTINEZ-RESENDEZ, M. F., MARTINEZ-PEREZ, A., MAZZEU, J. F., MERAYO MACÍAS, E., MINGUEZ, P., MORENO CUERDA, V., SILBIGER, V. N., OLIVEIRA, S. F., ORTEGA-PAINO, E., PARELLADA, M., PAZ-ARTAL, E., SANTOS, N. P. C., PÉREZ-MATUTE, P., PEREZ, P., PÉREZ-TOMÁS, M. E., PERUCHO, T., PINSACH-ABUIN, M. L., POMPA-MERA, E. N., PORRAS-HURTADO, G. L., PUJOL, A., RAMIRO LEÓN, S., RESINO, S., FERNANDES, M. R., RODRÍGUEZ-RUIZ, E., RODRIGUEZ-ARALEJO, F., RODRIGUEZ-GARCIA, J. A., RUIZ CABELLO, F., RUIZ-HORNILLOS, J., RYAN, P., SORIA, J. M., SOUTO, J. C., et al. 2022. Novel genes and sex differences in COVID-19 severity. *Hum Mol Genet*, 31, 3789-3806.
- CUMMINGS, M. J., BALDWIN, M. R., ABRAMS, D., JACOBSON, S. D., MEYER, B. J., BALOUGH, E. M., AARON, J. G., CLAASSEN, J., RABBANI, L. E., HASTIE, J., HOCHMAN, B. R., SALAZAR-SCHICCHI, J., YIP, N. H., BRODIE, D. & O'DONNELL, M. R. 2020. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*, 395, 1763-1770.
- CUNNINGHAM, J. W., VADUGANATHAN, M., CLAGGETT, B. L., JERING, K. S., BHATT, A. S., ROSENTHAL, N. & SOLOMON, S. D. 2020. Clinical Outcomes in Young US Adults Hospitalized With COVID-19. *JAMA Intern Med*, 181, 379-81.
- DAVIS, M. P. & WALSH, D. 2010. Mechanisms of fatigue. *J Support Oncol*, 8, 164-74.
- DE CASTRO, M. V., SILVA, M. V. R., SOARES, F. B., CÓRIA, V. R., NASLAVSKY, M. S., SCLAR, M. O., CASTELLI, E. C., DE OLIVEIRA, J. R., SASAHARA, G. L., SANTOS, K. S., CUNHA-NETO, E., KALIL, J. & ZATZ, M. 2022. Follow-up of young adult monozygotic twins after simultaneous critical coronavirus disease 2019: A case report. *Front Med (Lausanne)*, 9, 1008585.
- DE LA VEGA, F. M., CHOWDHURY, S., MOORE, B., FRISE, E., MCCARTHY, J., HERNANDEZ, E. J., WONG, T., JAMES, K., GUIDUGLI, L., AGRAWAL, P. B., GENETTI, C. A., BROWNSTEIN, C. A., BEGGS, A. H., LÖSCHER, B. S., FRANKE, A., BOONE, B., LEVY, S. E., ÖUNAP, K., PAJUSALU, S., HUENTELMAN, M., RAMSEY, K., NAYMIK, M., NARAYANAN, V., VEERARAGHAVAN, N., BILLINGS, P., REESE, M. G., YANDELL, M. & KINGSMORE, S. F. 2021. Artificial intelligence enables comprehensive genome interpretation and nomination of candidate diagnoses for rare genetic diseases. *Genome Med*, 13, 153.
- DE VRIES, L. P., VAN DE WEIJER, M. P., PELT, D. H. M., LIGTHART, L., WILLEMSSEN, G., BOOMSMA, D. I., DE GEUS, E. J. C. & BARTELS, M. 2022. Gene-by-Crisis Interaction for Optimism and Meaning in Life: The Effects of the COVID-19 Pandemic. *Behav Genet*, 52, 13-25.
- DEL CORRAL, T., MENOR-RODRÍGUEZ, N., FERNÁNDEZ-VEGA, S., DÍAZ-RAMOS, C., AGUILAR-ZAFRA, S. & LÓPEZ-DE-URALDE-VILLANUEVA, I. 2022. Longitudinal study of changes observed in quality of life, psychological state cognition and pulmonary and functional capacity after COVID-19 infection: A six- to seven-month prospective cohort. *J Clin Nurs*.
- DHUNGEL, B., RAHMAN, M. S., RAHMAN, M. M., BHANDARI, A. K. C., LE, P. M., BIVA, N. A. & GILMOUR, S. 2022. Reliability of Early Estimates of the Basic Reproduction Number of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*, 19.

- DJORDJEVIC, J., ZHUROV, A. I. & RICHMOND, S. 2016. Genetic and Environmental Contributions to Facial Morphological Variation: A 3D Population-Based Twin Study. *PLoS One*, 11, e0162250.
- DOMOSŁAWSKA-ŻYLIŃSKA, K., KRYSIŃSKA-PISAREK, M. & WŁODARCZYK, D. 2023. Gender-Specificity of Fatigue and Concerns Related to the COVID-19 Pandemic-A Report on the Polish Population. *Int J Environ Res Public Health*, 20.
- DUNCAN, G. E., AVERY, A. R., SETO, E. & TSANG, S. 2020. Perceived change in physical activity levels and mental health during COVID-19: Findings among adult twin pairs. *PLoS One*, 15, e0237695.
- EGGINK, D., ANDEWEG, S. P., VENNEMA, H., VAN MAARSEVEEN, N., VERMAAS, K., VLAEMYNCK, B., SCHEPERS, R., VAN GAGELDONK-LAFEBER, A. B., VAN DEN HOF, S., REUSKEN, C. B. & KNOL, M. J. 2022. Increased risk of infection with SARS-CoV-2 Omicron BA.1 compared with Delta in vaccinated and previously infected individuals, the Netherlands, 22 November 2021 to 19 January 2022. *Euro Surveill*, 27.
- ELLINGHAUS, D., DEGENHARDT, F., BUJANDA, L., BUTI, M., ALBILLOS, A., INVERNIZZI, P., FERNÁNDEZ, J., PRATI, D., BASELLI, G., ASSELTA, R., GRIMSRUD, M. M., MILANI, C., AZIZ, F., KÄSSENS, J., MAY, S., WENDORFF, M., WIENBRANDT, L., UELLEND AHL-WERTH, F., ZHENG, T., YI, X., DE PABLO, R., CHERCOLES, A. G., PALOM, A., GARCIA-FERNANDEZ, A. E., RODRIGUEZ-FRIAS, F., ZANELLA, A., BANDERA, A., PROTTI, A., AGHEMO, A., LLEO, A., BIONDI, A., CABALLERO-GARRALDA, A., GORI, A., TANCK, A., CARRERAS NOLLA, A., LATIANO, A., FRACANZANI, A. L., PESCHUCK, A., JULIÀ, A., PESENTI, A., VOZA, A., JIMÉNEZ, D., MATEOS, B., NAFRIA JIMENEZ, B., QUEREDA, C., PACCAPELO, C., GASSNER, C., ANGELINI, C., CEA, C., SOLIER, A., PESTAÑA, D., MUÑIZ-DIAZ, E., SANDOVAL, E., PARABOSCHI, E. M., NAVAS, E., GARCÍA SÁNCHEZ, F., CERIOTTI, F., MARTINELLI-BONESCHI, F., PEYVANDI, F., BLASI, F., TÉLLEZ, L., BLANCO-GRAU, A., HEMMRICH-STANISAK, G., GRASSELLI, G., COSTANTINO, G., CARDAMONE, G., FOTI, G., ANELI, S., KURIHARA, H., ELABD, H., MY, I., GALVÁN-FEMENIA, I., MARTÍN, J., ERDMANN, J., FERRUSQUÍA-ACOSTA, J., GARCIA-ETXEBARRIA, K., IZQUIERDO-SANCHEZ, L., BETTINI, L. R., SUMOY, L., TERRANOVA, L., MOREIRA, L., SANTORO, L., SCUDELLER, L., MESONERO, F., ROADE, L., RÜHLEMANN, M. C., SCHAEFER, M., CARRABBA, M., RIVEIRO-BARCIELA, M., FIGUERA BASSO, M. E., VALSECCHI, M. G., HERNANDEZ-TEJERO, M., ACOSTA-HERRERA, M., D'ANGIÒ, M., BALDINI, M., CAZZANIGA, M., SCHULZKY, M., CECCONI, M., WITTIG, M., CICCARELLI, M., et al. 2020. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med*, 383, 1522-1534.
- ENCK, P., GOEBEL-STENGEL, M., RIEß, O., HÜBENER-SCHMID, J., KAGAN, K. O., NIEß, A. M., TÜMMERS, H., WIESING, U., ZIPFEL, S. & STENGEL, A. 2021. [Twin research in Germany]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 64, 1298-1306.
- FALCONER, D. S. 1965. The inheritance of liability to certain diseases, estimated from the incidence among relatives. *Annals of Human Genetics*, 29, 51-76.
- FINSTERER, J. & MAHJOUR, S. Z. 2014. Fatigue in healthy and diseased individuals. *Am J Hosp Palliat Care*, 31, 562-75.
- FRICKE-GALINDO, I. & FALFÁN-VALENCIA, R. 2021. Genetics Insight for COVID-19 Susceptibility and Severity: A Review. *Front Immunol*, 12, 622176.
- GERUSSI, A., VERDA, D., CAPPADONA, C., CRISTOFERI, L., BERNASCONI, D. P., BOTTARO, S., CARBONE, M., MUSELLI, M., INVERNIZZI, P., ASSELTA, R. & ON BEHALF OF THE ITALIAN PBC GENETICS STUDY, G. 2022. LLM-PBC: Logic Learning Machine-Based Explainable Rules Accurately Stratify the Genetic Risk of Primary Biliary Cholangitis. *J Pers Med*, 12.
- GIGANTESCO, A., FAGNANI, C., PICARDI, A., STAZI, M. A. & MEDDA, E. 2022. Genetic and environmental contributions to psychopathological symptoms stability and change across the COVID-19 pandemic. *Psychiatry Res*, 314, 114678.
- GIRI, M., PURI, A., WANG, T. & GUO, S. 2021a. Clinical features, comorbidities, complications and treatment options in severe and non-severe COVID-19 patients: A systemic review and meta-analysis. *Nurs Open*, 8, 1077-1088.

- GIRI, M., PURI, A., WANG, T. & GUO, S. 2021b. Comparison of clinical manifestations, pre-existing comorbidities, complications and treatment modalities in severe and non-severe COVID-19 patients: A systemic review and meta-analysis. *Sci Prog*, 104, 368504211000906.
- GOEL, M., GONZALEZ, V., BADRAN, R. & TEGELTIJA, V. 2020. Clinical Course of COVID-19 in Identical Twins. *J Med Cases*, 11, 299-302.
- GRAHAM, E. L., CLARK, J. R., ORBAN, Z. S., LIM, P. H., SZYMANSKI, A. L., TAYLOR, C., DIBIASE, R. M., JIA, D. T., BALABANOV, R., HO, S. U., BATRA, A., LIOTTA, E. M. & KORALNIK, I. J. 2021. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 "long haulers". *Ann Clin Transl Neurol*, 8, 1073-1085.
- GRANT, M. C., GEOGHEGAN, L., ARBYN, M., MOHAMMED, Z., MCGUINNESS, L., CLARKE, E. L. & WADE, R. G. 2020. The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries. *PLoS One*, 15, e0234765.
- GRASSELLI, G., ZANGRILLO, A., ZANELLA, A., ANTONELLI, M., CABRINI, L., CASTELLI, A., CEREDA, D., COLUCCELLO, A., FOTI, G., FUMAGALLI, R., IOTTI, G., LATRONICO, N., LORINI, L., MERLER, S., NATALINI, G., PIATTI, A., RANIERI, M. V., SCANDROGLIO, A. M., STORTI, E., CECCONI, M. & PESENTI, A. 2020. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *Jama*, 323, 1574-1581.
- GREANEY, A. J., LOES, A. N., CRAWFORD, K. H. D., STARR, T. N., MALONE, K. D., CHU, H. Y. & BLOOM, J. D. 2021. Comprehensive mapping of mutations in the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human plasma antibodies. *Cell Host Microbe*, 29, 463-476.e6.
- GREEN, J. M. 1996. Warning that reminders will be sent increased response rate.
- HAHN, E., GOTTSCHLING, J. & SPINATH, F. M. 2013. Current twin studies in Germany: report on CoSMoS, SOEP, and ChronoS. *Twin Res Hum Genet*, 16, 173-8.
- HALPIN, D. M. G., VOGELMEIER, C. F. & AGUSTI, A. 2021. COVID-19 and COPD: lessons beyond the pandemic. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 321, L978-I982.
- HEBEBRAND, J., HINNEY, A., KNOLL, N., VOLCKMAR, A. L. & SCHERAG, A. 2013. Molecular genetic aspects of weight regulation. *Dtsch Arztebl Int*, 110, 338-44.
- HERNDON, C. N. & JENNINGS, R. G. 1951. A twin-family study of susceptibility to poliomyelitis. *Am J Hum Genet*, 3, 17-46.
- HICKIE, I., KIRK, K. & MARTIN, N. 1999. Unique genetic and environmental determinants of prolonged fatigue: a twin study. *Psychol Med*, 29, 259-68.
- HILL, W. G. & MACKAY, T. F. 2004. D. S. Falconer and Introduction to quantitative genetics. *Genetics*, 167, 1529-36.
- HUANG, C., HUANG, L., WANG, Y., LI, X., REN, L., GU, X., KANG, L., GUO, L., LIU, M., ZHOU, X., LUO, J., HUANG, Z., TU, S., ZHAO, Y., CHEN, L., XU, D., LI, Y., LI, C., PENG, L., LI, Y., XIE, W., CUI, D., SHANG, L., FAN, G., XU, J., WANG, G., WANG, Y., ZHONG, J., WANG, C., WANG, J., ZHANG, D. & CAO, B. 2021. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*, 397, 220-232.
- HUANG, C., WANG, Y., LI, X., REN, L., ZHAO, J., HU, Y., ZHANG, L., FAN, G., XU, J., GU, X., CHENG, Z., YU, T., XIA, J., WEI, Y., WU, W., XIE, X., YIN, W., LI, H., LIU, M., XIAO, Y., GAO, H., GUO, L., XIE, J., WANG, G., JIANG, R., GAO, Z., JIN, Q., WANG, J. & CAO, B. 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395, 497-506.
- HUANG, H. H., SHIH, W. L., LI, Y. H., WU, C. F., CHEN, P. J., LIN, C. L., LIU, C. J., LIAW, Y. F., LIN, S. M., LEE, S. D. & YU, M. W. 2011. Hepatitis B viraemia: its heritability and association with common genetic variation in the interferon gamma signalling pathway. *Gut*, 60, 99-107.
- HULME, K., HUDSON, J. L., ROJCZYK, P., LITTLE, P. & MOSS-MORRIS, R. 2017. Biopsychosocial risk factors of persistent fatigue after acute infection: A systematic review to inform interventions. *J Psychosom Res*, 99, 120-129.
- HWANG, A. E., HAMILTON, A. S., COCKBURN, M. G., AMBINDER, R., ZADNICK, J., BROWN, E. E., MACK, T. M. & COZEN, W. 2012. Evidence of genetic susceptibility to infectious mononucleosis: a twin study. *Epidemiol Infect*, 140, 2089-95.

- ITO, K., PIANTHAM, C. & NISHIURA, H. 2022. Relative instantaneous reproduction number of Omicron SARS-CoV-2 variant with respect to the Delta variant in Denmark. *J Med Virol*, 94, 2265-2268.
- JAHANAFROOZ, Z., CHEN, Z., BAO, J., LI, H., LIPWORTH, L. & GUO, X. 2022. An overview of human proteins and genes involved in SARS-CoV-2 infection. *Gene*, 808, 145963.
- JEYARAMAN, M., SELVARAJ, P., JEYARAMAN, N., GOLLAHALLI SHIVASHANKAR, P. & MUTHU, S. 2022. Assessment of risk factors in post- COVID-19 patients and its associated musculoskeletal manifestations: A cross-sectional study in India. *J Orthop*, 33, 131-136.
- JIANG, F., DENG, L., ZHANG, L., CAI, Y., CHEUNG, C. W. & XIA, Z. 2020. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med*, 35, 1545-1549.
- JIN, J. M., BAI, P., HE, W., WU, F., LIU, X. F., HAN, D. M., LIU, S. & YANG, J. K. 2020. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front Public Health*, 8, 152.
- JOLI, J., BUCK, P., ZIPFEL, S. & STENGEL, A. 2022. Post-COVID-19 fatigue: A systematic review. *Front Psychiatry*, 13, 947973.
- KAMATA, K., HONDA, H., TOKUDA, Y., TAKAMATSU, A., TANIGUCHI, K., SHIBUYA, K. & TABUCHI, T. 2023. Post-COVID Health-related Quality of Life and Somatic Symptoms: A National Survey in Japan. *Am J Med Sci*.
- KAUFMANN, S. H. 2005. Robert Koch, the Nobel Prize, and the ongoing threat of tuberculosis. *N Engl J Med*, 353, 2423-6.
- KEYNAN, Y., MALIK, S. & FOWKE, K. R. 2013. The role of polymorphisms in host immune genes in determining the severity of respiratory illness caused by pandemic H1N1 influenza. *Public Health Genomics*, 16, 9-16.
- KLUGER, B. M., KRUPP, L. B. & ENOKA, R. M. 2013. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. *Neurology*, 80, 409-16.
- KOUSATHANAS, A., PAIRO-CASTINEIRA, E., RAWLIK, K., STUCKEY, A., ODHAMS, C. A., WALKER, S., RUSSELL, C. D., MALINAUSKAS, T., WU, Y., MILLAR, J., SHEN, X., ELLIOTT, K. S., GRIFFITHS, F., OOSTHUYZEN, W., MORRICE, K., KEATING, S., WANG, B., RHODES, D., KLARIC, L., ZECHNER, M., PARKINSON, N., SIDDIQ, A., GODDARD, P., DONOVAN, S., MASLOVE, D., NICHOL, A., SEMPLE, M. G., ZAINY, T., MALEADY-CROWE, F., TODD, L., SALEHI, S., KNIGHT, J., ELGAR, G., CHAN, G., ARUMUGAM, P., PATCH, C., RENDON, A., BENTLEY, D., KINGSLEY, C., KOSMICKI, J. A., HOROWITZ, J. E., BARAS, A., ABECASIS, G. R., FERREIRA, M. A. R., JUSTICE, A., MIRSHAHI, T., OETJENS, M., RADER, D. J., RITCHIE, M. D., VERMA, A., FOWLER, T. A., SHANKAR-HARI, M., SUMMERS, C., HINDS, C., HORBY, P., LING, L., MCAULEY, D., MONTGOMERY, H., OPENSHAW, P. J. M., ELLIOTT, P., WALSH, T., TENESA, A., FAWKES, A., MURPHY, L., ROWAN, K., PONTING, C. P., VITART, V., WILSON, J. F., YANG, J., BRETHERICK, A. D., SCOTT, R. H., HENDRY, S. C., MOUTSIANAS, L., LAW, A., CAULFIELD, M. J. & BAILLIE, J. K. 2022. Whole-genome sequencing reveals host factors underlying critical COVID-19. *Nature*, 607, 97-103.
- KRAGHOLM, K., ANDERSEN, M. P., GERDS, T. A., BUTT, J. H., ØSTERGAARD, L., POLCWIARTEK, C., PHELPS, M., ANDERSSON, C., GISLASON, G. H., TORP-PEDERSEN, C., KØBER, L., SCHOU, M. & FOSBØL, E. L. 2021. Association Between Male Sex and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-A Danish Nationwide, Register-based Study. *Clin Infect Dis*, 73, e4025-e4030.
- KRISTENSEN, N. M., GRIBSHOLT, S. B., ANDERSEN, A. L., RICHELSEN, B. & BRUUN, J. M. 2022. Obesity augments the disease burden in COVID-19: Updated data from an umbrella review. *Clin Obes*, 12, e12508.
- KWOK, K. O., TANG, A., WEI, V. W. I., PARK, W. H., YEOH, E. K. & RILEY, S. 2019. Epidemic Models of Contact Tracing: Systematic Review of Transmission Studies of Severe Acute Respiratory Syndrome and Middle East Respiratory Syndrome. *Comput Struct Biotechnol J*, 17, 186-194.
- LABRAGUE, L. J. & BALLAD, C. A. 2021. Lockdown fatigue among college students during the COVID-19 pandemic: Predictive role of personal resilience, coping behaviors, and health. *Perspect Psychiatr Care*, 57, 1905-1912.

- LAZZERONI, D., CONCARI, P. & MODERATO, L. 2021. Simultaneous COVID-19 in Monozygotic Twins. *Ann Intern Med*, 174, 717-719.
- LECHIEN, J. R., CHIESA-ESTOMBA, C. M., PLACE, S., VAN LAETHEM, Y., CABARAUX, P., MAT, Q., HUET, K., PLZAK, J., HOROI, M., HANS, S., ROSARIA BARILLARI, M., CAMMAROTO, G., FAKHRY, N., MARTINY, D., AYAD, T., JOUFFE, L., HOPKINS, C. & SAUSSEZ, S. 2020. Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. *J Intern Med*, 288, 335-344.
- LI, J., HUANG, D. Q., ZOU, B., YANG, H., HUI, W. Z., RUI, F., YEE, N. T. S., LIU, C., NERURKAR, S. N., KAI, J. C. Y., TENG, M. L. P., LI, X., ZENG, H., BORGHI, J. A., HENRY, L., CHEUNG, R. & NGUYEN, M. H. 2021a. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol*, 93, 1449-1458.
- LI, X., ZHONG, X., WANG, Y., ZENG, X., LUO, T. & LIU, Q. 2021b. Clinical determinants of the severity of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 16, e0250602.
- LIANE, S. C., ERIKA, M., JIE, D., CAROLE, H. S., BENJAMIN, M., ERIC, K., MICHELA, A., LIYUAN, C., KHALED, R., JOAN CAPDEVILA, P., LORENZO, P., ANNA, M., MARC, F. Ö., RONAN, W., NATHAN, J. C., VICKY, B., TIM, D. S., ALEXANDER, H., EMMA, L. D., SEBASTIEN, O., CLAIRE, J. S. & MARC, M. 2022. Profiling post-COVID syndrome across different variants of SARS-CoV-2. *medRxiv*, 2022.07.28.22278159.
- LICHTENSTEIN, P., DE FAIRE, U., FLODERUS, B., SVARTENGREN, M., SVEDBERG, P. & PEDERSEN, N. L. 2002. The Swedish Twin Registry: a unique resource for clinical, epidemiological and genetic studies. *J Intern Med*, 252, 184-205.
- LIN, T. M., CHEN, C. J., WU, M. M., YANG, C. S., CHEN, J. S., LIN, C. C., KWANG, T. Y., HSU, S. T., LIN, S. Y. & HSU, L. C. 1989. Hepatitis B virus markers in Chinese twins. *Anticancer Res*, 9, 737-41.
- LIU, Y., LI, T., DENG, Y., LIU, S., ZHANG, D., LI, H., WANG, X., JIA, L., HAN, J., BEI, Z., LI, L. & LI, J. 2021. Stability of SARS-CoV-2 on environmental surfaces and in human excreta. *J Hosp Infect*, 107, 105-107.
- LØKE, D., LØVSTAD, M., ANDELIC, N., ANDERSSON, S., YSTROM, E. & VASSEND, O. 2022. The role of pain and psychological distress in fatigue: a co-twin and within-person analysis of confounding and causal relations. *Health Psychol Behav Med*, 10, 160-179.
- MAJUMDAR, P., BISWAS, A. & SAHU, S. 2020. COVID-19 pandemic and lockdown: cause of sleep disruption, depression, somatic pain, and increased screen exposure of office workers and students of India. *Chronobiol Int*, 37, 1191-1200.
- MALIK, P., PATEL, K., PINTO, C., JAISWAL, R., TIRUPATHI, R., PILLAI, S. & PATEL, U. 2022. Post-acute COVID-19 syndrome (PCS) and health-related quality of life (HRQoL)-A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*, 94, 253-262.
- MALLE, L., GAO, C., HUR, C., TRUONG, H. Q., BOUVIER, N. M., PERCHA, B., KONG, X. F. & BOGUNOVIC, D. 2021. Individuals with Down syndrome hospitalized with COVID-19 have more severe disease. *Genet Med*, 23, 576-580.
- MARROQUÍN, B., VINE, V. & MORGAN, R. 2020. Mental health during the COVID-19 pandemic: Effects of stay-at-home policies, social distancing behavior, and social resources. *Psychiatry Res*, 293, 113419.
- MATEUS, J., GRIFONI, A., TARKE, A., SIDNEY, J., RAMIREZ, S. I., DAN, J. M., BURGER, Z. C., RAWLINGS, S. A., SMITH, D. M., PHILLIPS, E., MALLAL, S., LAMMERS, M., RUBIRO, P., QUIAMBAO, L., SUTHERLAND, A., YU, E. D., DA SILVA ANTUNES, R., GREENBAUM, J., FRAZIER, A., MARKMANN, A. J., PREMKUMAR, L., DE SILVA, A., PETERS, B., CROTTY, S., SETTE, A. & WEISKOPF, D. 2020. Selective and cross-reactive SARS-CoV-2 T cell epitopes in unexposed humans. *Science*, 370, 89-94.
- MATTA, J., WIERNIK, E., ROBINEAU, O., CARRAT, F., TOUVIER, M., SEVERI, G., DE LAMBALLERIE, X., BLANCHÉ, H., DELEUZE, J. F., GOURAUD, C., HOERTEL, N., RANQUE, B., GOLDBERG, M., ZINS, M. & LEMOGNE, C. 2022. Association of Self-reported COVID-19 Infection and SARS-CoV-2 Serology Test Results With Persistent Physical Symptoms Among French Adults During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Intern Med*, 182, 19-25.
- MATTEY-MORA, P. P., BEGLE, C. A., OWUSU, C. K., CHEN, C. & PARKER, M. A. 2022. Hospitalised versus outpatient COVID-19 patients' background characteristics and comorbidities: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*, 32, e2306.

- MCGRAW, K. O. & WONG, S. P. 1996. Forming inferences about some intraclass correlation coefficients. *Psychological Methods*, 1, 30-46.
- MEO, S. A., ABUKHALAF, A. A., ALOMAR, A. A., SATTAR, K. & KLONOFF, D. C. 2020. COVID-19 Pandemic: Impact of Quarantine on Medical Students' Mental Wellbeing and Learning Behaviors. *Pak J Med Sci*, 36, S43-s48.
- MIDDELDORP, C. M., CATH, D. C., BEEM, A. L., WILLEMSSEN, G. & BOOMSMA, D. I. 2008. Life events, anxious depression and personality: a prospective and genetic study. *Psychol Med*, 38, 1557-65.
- MISCH, E. A., BERRINGTON, W. R., VARY, J. C., JR. & HAWN, T. R. 2010. Leprosy and the human genome. *Microbiol Mol Biol Rev*, 74, 589-620.
- MIZRAHI, B., SHILO, S., ROSSMAN, H., KALKSTEIN, N., MARCUS, K., BARER, Y., KESHET, A., SHAMIR-STEIN, N., SHALEV, V., ZOHAR, A. E., CHODICK, G. & SEGAL, E. 2020. Longitudinal symptom dynamics of COVID-19 infection. *Nat Commun*, 11, 6208.
- MÖNKEDIEK, B., LANG, V., WEIGEL, L., BAUM, M. A., EIFLER, E. F., HAHN, E., HUFER, A., KLATZKA, C. H., KOTTWITZ, A., KRELL, K., NIKSTAT, A., DIEWALD, M., RIEMANN, R. & SPINATH, F. M. 2019. The German Twin Family Panel (TwinLife). *Twin Res Hum Genet*, 22, 540-547.
- MÖNNIKES, N. 2019. Genetik, gemeinsame Umwelt oder persönliche Erfahrungen? Eine experimentelle Zwillingsstudie über Einflussfaktoren auf die Placeboanalgesie. Medizinische Dissertation, Charité – Universitätsmedizin Berlin.
- MONTICELLI, M., HAY MELE, B., BENETTI, E., FALLERINI, C., BALDASSARRI, M., FURINI, S., FRULLANTI, E., MARI, F., ANDREOTTI, G., CUBELLIS, M. V. & RENIERI, A. 2021. Protective Role of a TMPRSS2 Variant on Severe COVID-19 Outcome in Young Males and Elderly Women. *Genes (Basel)*, 12.
- MORGUL, E., BENER, A., ATAK, M., AKYEL, S., AKTAŞ, S., BHUGRA, D., VENTRIGLIO, A. & JORDAN, T. R. 2021. COVID-19 pandemic and psychological fatigue in Turkey. *Int J Soc Psychiatry*, 67, 128-135.
- NITSCHKE, J. P., FORBES, P. A. G., ALI, N., CUTLER, J., APPS, M. A. J., LOCKWOOD, P. L. & LAMM, C. 2021. Resilience during uncertainty? Greater social connectedness during COVID-19 lockdown is associated with reduced distress and fatigue. *Br J Health Psychol*, 26, 553-569.
- ORGANIZATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT. 2020. Women at the core of the fight against COVID-19 crisis [Online]. Available: <https://www.oecd.org/coronavirus/policy-responses/women-at-the-core-of-the-fight-against-covid-19-crisis-553a8269/#figure-d1e105> [Accessed 19.04.2023].
- ORSUCCI, D., TREZZI, M., ANICHINI, R., BLANC, P., BARONTINI, L., BIAGINI, C., CAPITANINI, A., COMEGLIO, M., CORSINI, P., GEMIGNANI, F., GIANNECCHINI, R., GIUSTI, M., LOMBARDI, M., MARRUCCI, E., NATALI, A., NENCI, G., VANNUCCI, F. & VOLPI, G. 2021. Increased Creatine Kinase May Predict A Worse COVID-19 Outcome. *J Clin Med*, 10.
- PAKHOMOV, S. V., JACOBSEN, S. J., CHUTE, C. G. & ROGER, V. L. 2008. Agreement between patient-reported symptoms and their documentation in the medical record. *Am J Manag Care*, 14, 530-9.
- PANDYA, A. & LODHA, P. 2022. Mental health consequences of COVID-19 pandemic among college students and coping approaches adapted by higher education institutions: A scoping review. *SSM Ment Health*, 2, 100122.
- PATANAVANICH, R., SIRIPOON, T., AMPONNAVAVARAT, S. & GLANTZ, S. A. 2023. Active Smokers Are at Higher Risk of COVID-19 Death: A Systematic Review and Meta-analysis. *Nicotine Tob Res*, 25, 177-184.
- POLDERMAN, T. J., BENYAMIN, B., DE LEEUW, C. A., SULLIVAN, P. F., VAN BOCHOVEN, A., VISSCHER, P. M. & POSTHUMA, D. 2015. Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies. *Nat Genet*, 47, 702-9.
- POVYSIL, G., BUTLER-LAPORTE, G., GHARAVI, A. G., RICHARDS, J. B., GOLDSTEIN, D. B. & KIRYLUK, K. 2021. Association of rare predicted loss-of-function variants of influenza-related type I IFN genes with critical COVID-19 pneumonia. *Reply. J Clin Invest*, 131.
- POWELL, T. R., DUARTE, R. R. R., HOTOPF, M., HATCH, S. L., DE MULDER ROUGVIE, M., BREEN, G. D., LEWIS, C. M. & NIXON, D. F. 2020. The behavioral, cellular and immune mediators of HIV-1 acquisition: New insights from population genetics. *Sci Rep*, 10, 3304.

- RIEG, S., VON CUBE, M., KALBHENN, J., UTZOLINO, S., PERNICE, K., BECHET, L., BAUR, J., LANG, C. N., WAGNER, D., WOLKEWITZ, M., KERN, W. V. & BIEVER, P. 2020. COVID-19 in-hospital mortality and mode of death in a dynamic and non-restricted tertiary care model in Germany. *PLoS One*, 15, e0242127.
- RIJSDIJK, F. V. & SHAM, P. C. 2002. Analytic approaches to twin data using structural equation models. *Brief Bioinform*, 3, 119-33.
- RIMFELD, K., MALANCHINI, M., ALLEGRINI, A. G., PACKER, A. E., MCMILLAN, A., OGDEN, R., WEBSTER, L., SHAKESHAFT, N. G., SCHOFIELD, K. L., PINGAULT, J. B., STRINGARIS, A., VON STUMM, S. & PLOMIN, R. 2021. Genetic Correlates of Psychological Responses to the COVID-19 Crisis in Young Adult Twins in Great Britain. *Behav Genet*, 51, 110-124.
- RIMFELD, K., MALANCHINI, M., ARATHIMOS, R., GIDZIELA, A., PAIN, O., MCMILLAN, A., OGDEN, R., WEBSTER, L., PACKER, A. E., SHAKESHAFT, N. G., SCHOFIELD, K. L., PINGAULT, J. B., ALLEGRINI, A. G., STRINGARIS, A., VON STUMM, S., LEWIS, C. M. & PLOMIN, R. 2022. The consequences of a year of the COVID-19 pandemic for the mental health of young adult twins in England and Wales. *BJPsych Open*, 8, e129.
- ROBERT KOCH INSTITUT. 2021. Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19 [Online]. Available: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html?nn=2386228#doc13776792bodyText15 [Accessed 16.04.2023].
- RUDROFF, T., FIETSAM, A. C., DETERS, J. R., BRYANT, A. D. & KAMHOLZ, J. 2020. Post-COVID-19 Fatigue: Potential Contributing Factors. *Brain Sci*, 10.
- RUPP, S. K., WEIMER, K., GOEBEL-STENGEL, M., ENCK, P., ZIPFEL, S. & STENGEL, A. 2022a. Genetics, shared environment, or individual experience? A cross-sectional study of the health status following SARS-CoV-2 infection in monozygotic and dizygotic twins. *Front Psychiatry*, 13, 1048676.
- RUPP, S. K., WEIMER, K., GOEBEL-STENGEL, M., ENCK, P., ZIPFEL, S. & STENGEL, A. 2022b. Is the Pandemic Wearing Us Out? A Cross-Sectional Study of the Prevalence of Fatigue in Adult Twins without Previous SARS-CoV-2 Infection. *J Clin Med*, 11.
- SAGAR, M., REIFLER, K., ROSSI, M., MILLER, N. S., SINHA, P., WHITE, L. F. & MIZGERD, J. P. 2021. Recent endemic coronavirus infection is associated with less-severe COVID-19. *J Clin Invest*, 131.
- SAGHERIAN, K., STEEGE, L. M., COBB, S. J. & CHO, H. 2020. Insomnia, fatigue and psychosocial well-being during COVID-19 pandemic: A cross-sectional survey of hospital nursing staff in the United States. *J Clin Nurs*.
- SEYEDALINAGHI, S., KARIMI, A., BARZEGARY, A., MOJDEGANLOU, H., VAHEDI, F., MIRGHADERI, S. P., SHOBEIRI, P., RAMEZANI, M., YOUSEFI KONJDAR, P., MIRZAPOUR, P., TANTUOYIR, M. M., MEHRAEEN, E., DADRAS, O. & VOLTARELLI, F. 2022. COVID-19 mortality in patients with immunodeficiency and its predictors: a systematic review. *Eur J Med Res*, 27, 195.
- SHEIKH, A., MCMENAMIN, J., TAYLOR, B. & ROBERTSON, C. 2021. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *Lancet*, 397, 2461-2462.
- SHROUT, P. E. & FLEISS, J. L. 1979. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull*, 86, 420-8.
- SINGH, A. K. & KHUNTI, K. 2022. COVID-19 and Diabetes. *Annu Rev Med*, 73, 129-147.
- SIVAN, M. & TAYLOR, S. 2020. NICE guideline on long covid. *Bmj*, 371, m4938.
- SMETS, E. M., GARSSSEN, B., BONKE, B. & DE HAES, J. C. 1995. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res*, 39, 315-25.
- SOUREN, N. Y., GERDES, L. A., LUTSIK, P., GASPARONI, G., BELTRÁN, E., SALHAB, A., KÜMPFEL, T., WEICHENHAN, D., PLASS, C., HOHLFELD, R. & WALTER, J. 2019. DNA methylation signatures of monozygotic twins clinically discordant for multiple sclerosis. *Nat Commun*, 10, 2094.
- SPEHLMANN, M. E., BEGUN, A. Z., BURGHARDT, J., LEPAGE, P., RAEDLER, A. & SCHREIBER, S. 2008. Epidemiology of inflammatory bowel disease in a German twin cohort: results of a nationwide study. *Inflamm Bowel Dis*, 14, 968-76.

- STENGEL, A., MALEK, N., ZIPFEL, S. & GOEPEL, S. 2021. Long Haulers-What Is the Evidence for Post-COVID Fatigue? *Front Psychiatry*, 12, 677934.
- SUDRE, C. H., MURRAY, B., VARSAVSKY, T., GRAHAM, M. S., PENFOLD, R. S., BOWYER, R. C., PUJOL, J. C., KLASER, K., ANTONELLI, M., CANAS, L. S., MOLTENI, E., MODAT, M., JORGE CARDOSO, M., MAY, A., GANESH, S., DAVIES, R., NGUYEN, L. H., DREW, D. A., ASTLEY, C. M., JOSHI, A. D., MERINO, J., TSERETELI, N., FALL, T., GOMEZ, M. F., DUNCAN, E. L., MENNI, C., WILLIAMS, F. M. K., FRANKS, P. W., CHAN, A. T., WOLF, J., OURSELIN, S., SPECTOR, T. & STEVES, C. J. 2021. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med*, 27, 626-631.
- SULLIVAN, P. F., EVENGÅRD, B., JACKS, A. & PEDERSEN, N. L. 2005. Twin analyses of chronic fatigue in a Swedish national sample. *Psychol Med*, 35, 1327-36.
- SUN, P., QIE, S., LIU, Z., REN, J., LI, K. & XI, J. 2020. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: A single arm meta-analysis. *J Med Virol*, 92, 612-617.
- TAKLA, A., MATYSIAK-KLOSE, D., BOGDAN, C., HARDER, T., LEDIG, T., NEUFEIND, J., PECKS, U., SCHLEUßNER, E., VAN DER SANDE, M. & RÖBL-MATHIEU, M. 2021. Empfehlung und Begründung der STIKO zur Impfung gegen COVID-19 von Schwangeren und Stillenden. 10-29.
- TAZERJI, S. S., SHAHABINEJAD, F., TOKASI, M., RAD, M. A., KHAN, M. S., SAFDAR, M., FILIPIAK, K. J., SZARPAK, L., DZIECIATKOWSKI, T., JURGIEL, J., DUARTE, P. M., RAHMAN, M. T., SOBUR, M. A., ISLAM, M. S., AHMED, A., SHAHEEN, M. N. F., SHEHATA, A. A., GHARIEB, R., FAWZY, M., MALIK, Y. S., JAGANATHASAMY, N., RAJENDRAN, V. O., SUBBARAM, K., ALI, P. S. S., ALI, S., REHMAN, S. U., OZASLAN, M., KHAN, G., SAEED, M., YOUNAS, U., IMRAN, S., JUNEJO, Y., ARABKARAMI, P., HOGAN, U. & RODRIGUEZ-MORALES, A. J. 2022. Global data analysis and risk factors associated with morbidity and mortality of COVID-19. *Gene Rep*, 26, 101505.
- THOMPSON, E. J., WILLIAMS, D. M., WALKER, A. J., MITCHELL, R. E., NIEDZWIEDZ, C. L., YANG, T. C., HUGGINS, C. F., KWONG, A. S. F., SILVERWOOD, R. J., DI GESSA, G., BOWYER, R. C. E., NORTHSTONE, K., HOU, B., GREEN, M. J., DODGEON, B., DOORES, K. J., DUNCAN, E. L., WILLIAMS, F. M. K., STEPTOE, A., PORTEOUS, D. J., MCEACHAN, R. R. C., TOMLINSON, L., GOLDACRE, B., PATALAY, P., PLOUBIDIS, G. B., KATIKIREDDI, S. V., TILLING, K., RENTSCH, C. T., TIMPSON, N. J., CHATURVEDI, N. & STEVES, C. J. 2022. Long COVID burden and risk factors in 10 UK longitudinal studies and electronic health records. *Nat Commun*, 13, 3528.
- TORALES, J., GONZÁLEZ-URBIETA, I., BARRIOS, I., WAISMAN-CAMPOS, M., TERRAZAS-LANDIVAR, A., VIOLA, L., CAYCHO-RODRÍGUEZ, T., MELGAREJO, O., NAVARRO, R., GARCÍA, O., ALMIRÓN-SANTACRUZ, J., CASTALDELLI-MAIA, J. M. & VENTRIGLIO, A. 2023. "Pandemic Fatigue" in South America: A Multi-Center Report from Argentina, Bolivia, Paraguay, Peru, and Uruguay. *Brain Sci*, 13.
- TOROSSIAN, M. & JACELON, C. S. 2021. Chronic Illness and Fatigue in Older Individuals: A Systematic Review. *Rehabil Nurs*, 46, 125-136.
- TRENDALL, J. 2000. Concept analysis: chronic fatigue. *J Adv Nurs*, 32, 1126-31.
- TRESKOVA-SCHWARZBACH, M., HAAS, L., REDA, S., PILIC, A., BORODOVA, A., KARIMI, K., KOCH, J., NYGREN, T., SCHOLZ, S., SCHÖNFELD, V., VYGEN-BONNET, S., WICHMANN, O. & HARDER, T. 2021. Pre-existing health conditions and severe COVID-19 outcomes: an umbrella review approach and meta-analysis of global evidence. *BMC Med*, 19, 212.
- TRIEPEI, G., JAGER, K. J., DEKKER, F. W. & ZOCCALI, C. 2010. Selection bias and information bias in clinical research. *Nephron Clin Pract*, 115, c94-9.
- TRUETT, K. R., EAVES, L. J., WALTERS, E. E., HEATH, A. C., HEWITT, J. K., MEYER, J. M., SILBERG, J., NEALE, M. C., MARTIN, N. G. & KENDLER, K. S. 1994. A model system for analysis of family resemblance in extended kinships of twins. *Behav Genet*, 24, 35-49.
- TSANG, S., AVERY, A. R. & DUNCAN, G. E. 2021. Fear and depression linked to COVID-19 exposure A study of adult twins during the COVID-19 pandemic. *Psychiatry Res*, 296, 113699.
- VAN DER MADE, C. I., SIMONS, A., SCHUURS-HOEIJMAKERS, J., VAN DEN HEUVEL, G., MANTERE, T., KERSTEN, S., VAN DEUREN, R. C., STEEHOUWER, M., VAN

- REIJMERSDAL, S. V., JAEGER, M., HOFSTE, T., ASTUTI, G., COROMINAS GALBANY, J., VAN DER SCHOOT, V., VAN DER HOEVEN, H., HAGMOLEN OF TEN HAVE, W., KLIJN, E., VAN DEN MEER, C., FIDDELAERS, J., DE MAST, Q., BLEEKER-ROVERS, C. P., JOOSTEN, L. A. B., YNTEMA, H. G., GILISSEN, C., NELEN, M., VAN DER MEER, J. W. M., BRUNNER, H. G., NETEA, M. G., VAN DE VEERDONK, F. L. & HOISCHEN, A. 2020. Presence of Genetic Variants Among Young Men With Severe COVID-19. *Jama*, 324, 663-673.
- VAN DOREMALEN, N., BUSHMAKER, T., MORRIS, D. H., HOLBROOK, M. G., GAMBLE, A., WILLIAMSON, B. N., TAMIN, A., HARCOURT, J. L., THORNBURG, N. J., GERBER, S. I., LLOYD-SMITH, J. O., DE WIT, E. & MUNSTER, V. J. 2020. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*, 382, 1564-1567.
- VASSEND, O., RØYSAMB, E., NIELSEN, C. S. & CZAJKOWSKI, N. O. 2018. Fatigue symptoms in relation to neuroticism, anxiety-depression, and musculoskeletal pain. A longitudinal twin study. *PLoS One*, 13, e0198594.
- VELAVAN, T. P., PALLERLA, S. R., RÜTER, J., AUGUSTIN, Y., KREMSNER, P. G., KRISHNA, S. & MEYER, C. G. 2021. Host genetic factors determining COVID-19 susceptibility and severity. *EBioMedicine*, 72, 103629.
- VOLKAN, E. & VOLKAN, E. 2020. Under the COVID-19 lockdown: Rapid review about the unique case of North Cyprus. *Psychol Trauma*, 12, 539-541.
- VULTURAR, D. M., CRIVII, C. B., ORĂSAN, O. H., PALADE, E., BUZOIANU, A. D., ZEHAN, I. G. & TODEA, D. A. 2022. Obesity Impact on SARS-CoV-2 Infection: Pros and Cons "Obesity Paradox"-A Systematic Review. *J Clin Med*, 11.
- WANG, B., GAO, W., YU, C., CAO, W., LV, J., WANG, S., PANG, Z., CONG, L., WANG, H., WU, X. & LI, L. 2015. Determination of Zygosity in Adult Chinese Twins Using the 450K Methylation Array versus Questionnaire Data. *PLoS One*, 10, e0123992.
- WANG, C. C., PRATHER, K. A., SZNITMAN, J., JIMENEZ, J. L., LAKDAWALA, S. S., TUFEKCI, Z. & MARR, L. C. 2021a. Airborne transmission of respiratory viruses. *Science*, 373.
- WANG, J., LI, D., BAI, X., CUI, J., YANG, L., MU, X. & YANG, R. 2021b. The physical and mental health of the medical staff in Wuhan Huoshenshan Hospital during COVID-19 epidemic: A Structural Equation Modeling approach. *Eur J Integr Med*, 44, 101323.
- WANG, W., XU, Y., GAO, R., LU, R., HAN, K., WU, G. & TAN, W. 2020. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *Jama*, 323, 1843-1844.
- WEIMER, K., HAHN, E., MÖNNIKES, N., HERR, A. K., STENGEL, A. & ENCK, P. 2019. Are Individual Learning Experiences More Important Than Heritable Tendencies? A Pilot Twin Study on Placebo Analgesia. *Front Psychiatry*, 10, 679.
- WEINGÄRTNER, A. L. & STENGEL, A. 2021. [Fatigue at Long COVID]. *Psychother Psychosom Med Psychol*, 71, 515-527.
- WEISE, C. M., BACHMANN, T. & PLEGER, B. 2019. Brain structural differences in monozygotic twins discordant for body mass index. *Neuroimage*, 201, 116006.
- WILD, P. 2021. Spätfolgen einer SARS-CoV-2 Infektion in der Bevölkerung und Konzept der Gutenberg Long COVID Studie [Online]. Available: <https://www.unimedizin-mainz.de/GCS/dashboard/#/app/pages/AktuelleErgebnisse/ergebnisselc> [Accessed 14.05.2023].
- WILLIAMS, F. M. K., FREIDIN, M. B., MANGINO, M., COUVREUR, S., VISCONTI, A., BOWYER, R. C. E., LE ROY, C. I., FALCHI, M., MOMPEÓ, O., SUDRE, C., DAVIES, R., HAMMOND, C., MENNI, C., STEVES, C. J. & SPECTOR, T. D. 2020. Self-Reported Symptoms of COVID-19, Including Symptoms Most Predictive of SARS-CoV-2 Infection, Are Heritable. *Twin Res Hum Genet*, 23, 316-321.
- WIRTZ, M. & CASPAR, F. 2002. Beurteilerübereinstimmung und Beurteilerreliabilität: Methoden zur Bestimmung und Verbesserung der Zuverlässigkeit von Einschätzungen mittels Kategoriensystemen und Ratingskalen, Göttingen: Hogrefe, Verlag für Psychologie.
- WISE, J. 2022. Covid-19: Long covid risk is lower with omicron than delta, researchers find. *Bmj*, 377, o1500.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION 2020. Pandemic fatigue – reinvigorating the public to prevent COVID-19: policy framework for supporting pandemic prevention and management. Copenhagen: World Health Organization. Regional Office for Europe.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2023. WHO COVID-19 Dashboard [Online]. Available: <https://covid19.who.int/> [Accessed 22.04.2023].

- WU, Z. & MCGOOGAN, J. M. 2020. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama*, 323, 1239-1242.
- YAMASOBA, D., KIMURA, I., NASSER, H., MORIOKA, Y., NAO, N., ITO, J., URIU, K., TSUDA, M., ZHRADNIK, J., SHIRAKAWA, K., SUZUKI, R., KISHIMOTO, M., KOSUGI, Y., KOBAYAMA, K., HARA, T., TOYODA, M., TANAKA, Y. L., BUTLERTANAKA, E. P., SHIMIZU, R., ITO, H., WANG, L., ODA, Y., ORBA, Y., SASAKI, M., NAGATA, K., YOSHIMATSU, K., ASAKURA, H., NAGASHIMA, M., SADAMASU, K., YOSHIMURA, K., KURAMOCHI, J., SEKI, M., FUJIKI, R., KANEDA, A., SHIMADA, T., NAKADA, T. A., SAKAO, S., SUZUKI, T., UENO, T., TAKAORI-KONDO, A., ISHII, K. J., SCHREIBER, G., SAWA, H., SAITO, A., IRIE, T., TANAKA, S., MATSUNO, K., FUKUHARA, T., IKEDA, T. & SATO, K. 2022. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 Omicron BA.2 spike. *Cell*, 185, 2103-2115.e19.
- YAMMARINO, F. J., SKINNER, S. J. & CHILDERS, T. L. 1991. Understanding Mail Survey Response Behavior: A Meta-Analysis.
- YANG, N. I., YE, C. H., TSAI, T. H., CHOU, Y. J., HSU, P. W., LI, C. H., CHAN, Y. H., KUO, L. T., MAO, C. T., SHYU, Y. C., HUNG, M. J., LAI, C. C., SYTWU, H. K. & TSAI, T. F. 2021. Artificial Intelligence-Assisted Identification of Genetic Factors Predisposing High-Risk Individuals to Asymptomatic Heart Failure. *Cells*, 10.
- YILDIRIM, Z., SAHIN, O. S., YAZAR, S. & BOZOK CETINTAS, V. 2021. Genetic and epigenetic factors associated with increased severity of Covid-19. *Cell Biol Int*, 45, 1158-1174.
- YOO, S. M., LIU, T. C., MOTWANI, Y., SIM, M. S., VISWANATHAN, N., SAMRAS, N., HSU, F. & WENGER, N. S. 2022. Factors Associated with Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 (PASC) After Diagnosis of Symptomatic COVID-19 in the Inpatient and Outpatient Setting in a Diverse Cohort. *J Gen Intern Med*, 37, 1988-1995.
- YUNYUN, Z., YUYANG, Z., YONGQING, T. & CHANGZHENG, C. 2020. Ophthalmologic evidence against the interpersonal transmission of 2019 novel coronavirus through conjunctiva. *medRxiv*, 2020.02.11.20021956.
- ZHANG, S., CHENG, S., ZHANG, Z., WANG, C., WANG, A. & ZHU, W. 2021. Related risk factors associated with post-stroke fatigue: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci*, 42, 1463-1471.

6. Erklärung zum Eigenanteil

Die Dissertation wurde in der Abteilung für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. Stephan Zipfel¹ und Herrn Prof. Dr. Andreas Stengel^{1,3} angefertigt. Die Gesamtkonzeption des Forschungsprojekts *TwinHealth*, auf dem die Dissertation basiert, wurde von Herrn Prof. Dr. Andreas Stengel^{1,3}, Herrn Prof. Dr. Paul Enck¹, und Frau Dr. Katja Weimer² geplant. Die Einreichung des Studienprotokolls bei der Ethikkommission erfolgte durch Herrn Prof. Dr. Andreas Stengel^{1,3}. Etwaige Amendments im Rahmen der Projekte *TwinCORD* und *TwinCOVID* wurden von mir unter Feedback von Herrn Prof. Dr. Andreas Stengel^{1,3} angefertigt und bei der zuständigen Ethikkommission eingereicht.

Ich bin im Jahr 2020 zum Studienteam gestoßen und habe die Rekrutierung der Zwillingspaare durchgeführt sowie die erste Erhebung von Basisdaten und die gesamte weitere Datenerhebung im Rahmen der Studien *TwinCORD* und *TwinCOVID*. Die Datenanalyse wurde von mir in gemeinsamer Zusammenarbeit mit Frau Dr. Katja Weimer² und mit Feedback von Herr Prof. Dr. Andreas Stengel^{1,3} durchgeführt.

Eine Darstellung der Anteile der jeweiligen Autoren an den publizierten Manuskripten, aufgeteilt nach Publikation und Aufgabenbereich, findet sich nachfolgend (in %).

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 01.07.2023

Sophia Kristina Rupp

¹ Abteilung für Psychosomatische Medizin and Psychotherapie, Universitätsklinikum Tübingen, Deutschland.

² Abteilung für Psychosomatische Medizin and Psychotherapie, Universitätsklinikum Ulm, Deutschland.

³ Charité Centrum für Innere Medizin und Dermatologie, Abteilung für Psychosomatische Medizin; Charité - Universitätsmedizin Berlin, Deutschland.

6.1 Publikation 1: Genetics, shared environment, or individual experience? A cross-sectional study of the health status following SARS-CoV-2 infection in monozygotic and dizygotic twins.

Hiermit erkläre ich, Sophia Kristina Rupp, dass ich zum größten Teil an der folgenden Publikation mitgewirkt habe: Genetics, shared environment, or individual experience? A cross-sectional study of the health status following SARS-CoV-2 infection in monozygotic and dizygotic twins. Die Autoren trugen, wie folgend angegeben, zu der Publikation bei:

Die **Studienkonzeption** sowie die **Auswahl der Methoden** erfolgten in Zusammenarbeit von:

- Prof. Dr. med. Andreas Stengel (35%, 37,5%)
- Prof. Dr. Dipl.-Psych. Paul Enck (35%, 37,5%)
- Prof. Dr. med. Andreas Zipfel (jeweils 10%)
- PD Dr. med. Miriam Goebel-Stengel (jeweils 10%)
- Sophia Kristina Rupp, Doktorandin (10%, 5%)

Die **Rekrutierung der Probanden** sowie die **Datenerhebung** erfolgten eigenständig durch:

- Sophia Kristina Rupp, Doktorandin (100%)

Die **Datenauswertung** und **Interpretation der Ergebnisse** erfolgten durch:

- Sophia Kristina Rupp, Doktorandin (85%, 80%)

Dabei wurde sie unterstützt von:

- Prof. Dr. med. Andreas Stengel (10%, 20%)
- Dr. Dipl.-Psych- Katja Weimer (5%)

Die **Erstellung** von **Abbildungen** und **Tabellen** erfolgte durch:

- Sophia Kristina Rupp, Doktorandin (100%)

Die **Literaturrecherche** sowie das **Verfassen des Manuskripts** erfolgten durch:

- Sophia Kristina Rupp, Doktorandin (80%)

Unter Unterstützung von:

- Prof. Dr. med. Andreas Stengel (10%)
- Prof. Dr. med. Andreas Zipfel (2,5%)
- Dr. Dipl.-Psych. Katja Weimer (2,5%)
- PD Dr. med. Miriam Goebel-Stengel (2,5%)
- Prof. Dr. Dipl.-Psych. Paul Enck (2,5%)

Ich versichere hiermit, dass ich die vorgelegte Originalarbeit (Publikation 1: Genetics, shared environment, or individual experience? A cross-sectional study of the health status following SARS-CoV-2 infection in monozygotic and dizygotic twins.) selbst verfasst und keine anderen als die hier ausdrücklich gekennzeichneten Quellen und Hilfsmittel benutzt und wörtlich oder inhaltlich übernommene Stellen als solche gekennzeichnet habe. Unterstützungsleistungen, die ich von anderen Personen erhalten habe, wurden in Kapitel 6.1 als solche benannt.

Tübingen, den 01.07.2023

Sophia Kristina Rupp

6.2 Publikation 2: Is the pandemic wearing us out? A cross-sectional study of the prevalence of fatigue in adult twins without previous SARS-CoV-2 infection.

Hiermit erkläre ich, Sophia Kristina Rupp, dass ich zum größten Teil an der folgenden Publikation mitgewirkt habe: Is the pandemic wearing us out? A cross-sectional study of the prevalence of fatigue in adult twins without previous SARS-CoV-2 infection. Die Autoren trugen, wie folgend angegeben, zu der Publikation bei:

Die **Studienkonzeption** sowie die **Auswahl der Methoden** erfolgten in Zusammenarbeit von:

- Prof. Dr. med. Andreas Stengel (35%, 37,5%)
- Prof. Dr. Dipl.-Psych. Paul Enck (35%, 37,5%)
- Prof. Dr. med. Andreas Zipfel (jeweils 10%)
- PD Dr. med. Miriam Goebel-Stengel (jeweils 10%)
- Sophia Kristina Rupp, Doktorandin (10%, 5%)

Die **Rekrutierung der Probanden** sowie die **Datenerhebung** erfolgten eigenständig durch:

- Sophia Kristina Rupp, Doktorandin (100%)

Die **Datenauswertung** und **Interpretation der Ergebnisse** erfolgten durch:

- Sophia Kristina Rupp, Doktorandin (85%, 80%)

Dabei wurde sie unterstützt von:

- Prof. Dr. med. Andreas Stengel (10%, 20%)
- Dr. Dipl.-Psych- Katja Weimer (5%)

Die **Erstellung von Abbildungen** und **Tabellen** erfolgte durch:

- Sophia Kristina Rupp, Doktorandin (100%)

Die **Literaturrecherche** sowie das **Verfassen des Manuskripts** erfolgten durch:

- Sophia Kristina Rupp, Doktorandin (80%)

Unter Unterstützung von:

- Prof. Dr. med. Andreas Stengel (10%)
- Prof. Dr. med. Andreas Zipfel (2,5%)
- Dr. Dipl.-Psych. Katja Weimer (2,5%)
- PD Dr. med. Miriam Goebel-Stengel (2,5%)
- Prof. Dr. Dipl.-Psych. Paul Enck (2,5%)

Ich versichere hiermit, dass ich die vorgelegte Originalarbeit (Publikation 2: Is the pandemic wearing us out? A cross-sectional study of the prevalence of fatigue in adult twins without previous SARS-CoV-2 infection.) selbst verfasst und keine anderen als die hier ausdrücklich gekennzeichneten Quellen und Hilfsmittel benutzt und wörtlich oder inhaltlich übernommene Stellen als solche gekennzeichnet habe. Unterstützungsleistungen, die ich von anderen Personen erhalten habe, wurden in Kapitel 6.2 als solche benannt.

Tübingen, den 01.07.2023

Sophia Kristina Rupp

7. Veröffentlichungen

Teile dieser Promotion wurden 2023 auf dem Deutschen Kongress für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie im Rahmen eines wissenschaftlichen Symposiums vorgestellt: *Macht uns die Pandemie müde? Eine Querschnittstudie über die Prävalenz von Fatigue bei Zwillingen ohne SARS-CoV-2-Infektion* (Sophia Kristina Rupp, Katja Weimer, Miriam Goebel-Stengel, Paul Enck, Stephan Zipfel, Andreas Stengel).

8. Danksagung

Zuallererst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Andreas Stengel für die erstklassige Betreuung bei der Anfertigung dieser Dissertation bedanken. Vielen Dank für Ihre stets offene Tür und Ihr Vertrauen in mich!

Bedanken möchte ich mich außerdem bei Herrn Prof. Dr. Stephan Zipfel für die Überlassung des hochinteressanten Themas.

Zusätzlich möchte ich mich ganz herzlich bei allen Mitgliedern des *TwinHealth* Konsortiums Tübingen für die schnelle und freundliche Einbindung ins Team bedanken. Die Zusammenarbeit hat mir sehr viel Spaß gemacht!

Ich bedanke mich außerdem bei Frau Isabel Meier-Brook für die Unterstützung bei allen organisatorischen Problemen, die Hilfe bei der Koordinierung von Zwillingsrekrutierungen und die immer sehr schnellen WhatsApp-Antworten (auch zu unchristlichen Uhrzeiten).

Ein großes Dankeschön auch an Frau Dr. Katja Weimer, die mir insbesondere bei Fragen bezüglich der Datenauswertung mit Rat und Tat zur Seite stand. Danke, dass Du mich in die Geheimnisse von SPSS eingeweiht hast!

Ich möchte mich außerdem noch bei meinen Eltern für die finanzielle Unterstützung und die Geduld bedanken. Ein großer Dank gilt auch meinen wunderbaren Freunden und meinen Geschwistern, allen voran meiner Schwester Leona: Danke für die ewigen Telefonate, die Dir trotzdem nie zu lang waren und Deine wertvollen und einfallsreichen Ideen, wenn ich selbst keine Lösung finden konnte.

An letzter, doch eigentlich an erster Stelle möchte ich meinem Verlobten Vincent Wolf danken – für sein unermüdlich geduldiges Zuhören, seine Rücksichtnahme sowie jede einzelne Umarmung in schwierigen Phasen dieser Dissertation.

9. Lebenslauf

Die Inhalte dieser Seite wurden aus Datenschutzgründen in der Online-Veröffentlichung entfernt.