

**Etablierung einer Kohorte zur Untersuchung
genetischer Wirtsfaktoren bei SARS-CoV-2-Infektionen
und COVID-19-Verläufen (BoSCO-Studie)**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Selina Sophia Rolker, geb. Kartscher

aus Berlin

2024

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachterin: Prof. Dr. Kerstin U. Ludwig

2. Gutachter: Prof. Dr. Andreas Mayr

Tag der Mündlichen Prüfung: 28.08.2024

Aus dem Institut für Humangenetik
Direktor: Prof. Dr. Markus M. Nöthen

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1. Einleitung	9
1.1 Grundlagen	9
1.1.1 Hintergrund	9
1.1.2 Mikrobiologie von Coronaviren und SARS-CoV-2	10
1.1.3 Virusübertragung und Prävention	11
1.1.4 Klinisches Erscheinungsbild	12
1.1.5 Diagnostik	13
1.1.6 Therapie	13
1.2 Epidemiologie	14
1.2.1 Epidemiologische Kennzahlen	14
1.2.2 Risikofaktoren für schwere Verläufe	16
1.3 Die Rolle der Genetik bei Infektionskrankheiten	18
1.3.1 Variabilität des Genoms	18
1.3.2 Strategien zur Identifizierung genetischer, krankheitsbeitragender Varianten	22
1.3.3 Die Bedeutung genetischer Wirtsfaktoren bei Infektionskrankheiten	25
1.4 Ziel dieser Arbeit	26
2. Material und Methoden	27
2.1 Beschreibung des Studienaufbaus	27
2.2 Rekrutierung	29
2.2.1 Populationsbasierte Rekrutierung	29
2.2.2 Krankenhausbasierte Rekrutierung	31
2.2.3 Klinische Einteilung des Krankheitsverlaufs	32
2.3 Kohorten	33
2.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien	33
2.3.2 Einwilligungserklärung	34

2.3.3 Datenlage für die vorliegende Dissertation	34
2.3.4 Krankenhausbasiertes Probandenkollektiv	34
2.4 Genetische Untersuchungen	35
2.5 Integration in die internationale Initiative	36
2.5.1 Host Genetics Initiative (HGI)	36
2.5.2 Altersabhängiger Einfluss der stärksten genetischen Risikofaktoren für COVID-19 auf Schweregrad des Verlaufs und Mortalität	38
3. Ergebnisse	41
3.1 BoSCO	41
3.1.1 Studienverlauf und -kollektiv	41
3.1.2 Allgemeine Angaben	43
3.1.3 Informationen zur Exposition	46
3.1.4 Angaben zu Einfluss- und Risikofaktoren	47
3.1.5 Angaben zu bestehenden (Vor-)Erkrankungen	48
3.1.6 Informationen zum COVID-19-Verlauf	49
3.1.7 Medikamente/ Behandlung	51
3.1.8 Informationen zum Krankenhausaufenthalt	52
3.2. Genetische Untersuchungen von BoSCO-extended	53
3.3 Integration in internationale Initiativen	55
3.3.1 COVID-19 Host Genetics Initiative	56
3.3.2 Subtyp-Analysen	58
4. Diskussion	67
4.1.1 BoSCO und BoSCO- <i>extended</i>	70
4.1.2 HGI- und Subtyp-Analysen	75
4.2 Diskussion der Ergebnisse	77
4.2.1 Studienverlauf und -kollektiv	77
4.2.2 Allgemeine Angaben	78
4.2.3 Angaben zu Einfluss- oder Risikofaktoren	81

4.2.4 Angaben zu bestehenden Vorerkrankungen	82
4.2.5 Informationen zum COVID-19-Verlauf	83
4.2.6 Informationen zum Krankenhausaufenthalt	86
4.2.7 Genetische Untersuchungen	89
5. Zusammenfassung	94
6. Abbildungsverzeichnis	97
7. Tabellenverzeichnis	98
8. Literaturverzeichnis	99
9. Danksagung	124
10. Anhang	125

Abkürzungsverzeichnis

ACE2	Angiotensin-konvertierendes Enzym 2 (<i>Angiotensin-Converting Enzyme 2</i>)
ADT	AndrogenDeprivationsTherapie
ARDS	Akutes Atemnotsyndrom (<i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>)
AUC	Fläche unter der Grenzwertoptimierungskurve (<i>Area Under receiver operation Curve</i>)
BMI	Körpermasseindex (<i>Body-Mass-Index</i>)
BoSCO	Bonner Studie zur COVID-Genetik
CUB	<i>Columbia University COVID-19 Biobank</i>
CCR5	C-C-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CDC	Zentren für Krankheitskontrolle und -prävention (<i>Centers for Disease Control and prevention</i>)
CDCV	Hypothese der häufigen Erkrankung, häufigen Variante (<i>Common Disease-Common Variant hypothesis</i>)
CFR	Fall-Verstorbenen-Anteil (<i>Case Fatality Rate</i>)
CNV	Kopienzahlvariante (<i>Copy Number Variation</i>)
COVID-19	Coronavirus-Krankheit-2019 (COronaVirus Disease 2019)
CR	Erkennungsrate (<i>Call Rate</i>)
Ct	Zyklusschwelle (<i>Cycle threshold</i>)
CXCR6	CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 6 (<i>C-X-C motif Chemokine Receptor 6</i>)
DeCOI	Deutsche COVID-19 OMICS Initiative
DNA	Desoxyribonukleinsäure (<i>DeoxyriboNucleic Acid</i>)
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung (<i>ExtraCorporeal Membrane Oxygenation</i>)
ELISA	enzymgekoppelter Immunoassay (<i>Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay</i>)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (<i>European Medicines Agency</i>)

FFP-2	partikelfiltrierende Halbmasken (<i>Filtering Face Piece-2</i>)
FiO ₂	Anteil des eingeatmeten Sauerstoffs (<i>Fraction of inspired Oxygen</i>)
GenOMICC	Genetik der Sterblichkeit in der Intensivpflege (<i>Genetics Of Mortality In Critical Care</i>)
GWAS	genomweite Assoziationsstudien (<i>Genome-Wide Association Studies</i>)
HGI	Initiative der Wirtsgenetik (<i>Host Genetics Initiative</i>)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HR	Risikoverhältnis (<i>Hazard Ratio</i>)
HWE	Hardy-Weinberg-Gleichgewicht (<i>Hardy-Weinberg Equilibrium</i>)
ICOSARI	ICD-10-code-basierte Krankenhaus-Überwachung schwerer akuter respiratorischer Infektionen
ICTV	Internationales Komitee für die Taxonomie von Viren (<i>International Committee on Taxonomy of Viruses</i>)
ICD	Internationale Klassifikation von Krankheiten (<i>International Classification of Diseases</i>)
ICU	Intensivstation (<i>Intensiv Care Unit</i>)
IL28B	Interleukin 28B
IQR	Interquartilsabstand (<i>InterQuartile Range</i>)
ISARIC	<i>International Severe Acute Respiratory and emerging Infection Consortium</i>)
KI	Konfidenzintervall
LD	Kopplungsungleichgewicht (<i>Linkage Disequilibrium</i>)
LZTFL1	Leucin-Zipper-Transkriptionsfaktor 1 (<i>Leucine Zipper Transcription Factor Like 1</i>)
MAF	Häufigkeit des selteneren Allels (<i>Minor Allele Frequency</i>)
MERS-CoV	Mittlerer-Osten-Atemwegssyndrom-Coronavirus (<i>Middle East Respiratory Syndrome COronaVirus</i>)
NAPKON	Nationales Pandemie Kohorten Netz
NAT	NukleinsäureAmplifikationsTechnik

NGS	Sequenzierung der nächsten Generation (<i>Next-Generation Sequencing</i>)
NIV	nicht-invasive Beatmung (<i>Non-Invasive Ventilation</i>)
NRI	Netto-Reklassifizierungsverbesserung (<i>Net Reclassification Improvement</i>)
NSAR	Nicht-Steroidale AntiRheumatika
OR	Chancenverhältnis (<i>Odds Ratio</i>)
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (<i>Polymerase Chain Reaction</i>)
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck (<i>Partial pressure of Oxygen</i>)
PRS	Polygener RisikoScore
R ₀	BasisReproduktionszahl
R(t)	effektive Reproduktionszahl
RBD	RezeptorBindungsDomäne
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure (<i>RiboNucleic Acid</i>)
RT-PCR	Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (<i>Reverse-Transcription-Polymerase-Chain Reaction</i>)
SARS-CoV-2	Schweres akutes Atemwegssyndrom-Coronavirus-Typ 2 (<i>Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus type 2</i>)
SLC	löslicher Transporter (<i>SoLute Carrier</i>)
SNP	Einzelnukleotidpolymorphismus (<i>Single Nucleotide Polymorphism</i>)
SpO ₂	periphere Sauerstoffsättigung (<i>Saturation of Peripheral Oxygen</i>)
TLR3	Toll-like Rezeptor 3 (<i>Toll-Like Receptor 3</i>)
TMPRSS2	transmembrane Serinprotease 2 (<i>TransMembrane PRotease Serine Subtype 2</i>)
UDCA	Ursodeoxycholsäure (<i>UrsoDeoxyCholic Acid</i>)
UKB	Universitätsklinikum Bonn
WES	Sequenzierung des Exoms (<i>Whole Exome Sequencing</i>)
WGS	Sequenzierung des Genoms (<i>Whole Genome Sequencing</i>)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>)

1. Einleitung

1.1 Grundlagen

1.1.1 Hintergrund

Am 31. Dezember 2019 meldete China 27 Fälle von Patienten¹ mit „Pneumonie unklarer Ätiologie“ in Wuhan (Provinz Hubei) an die World Health Organization (WHO) (Wu und McGoogan, 2020). Die meisten dieser Fälle schienen aus epidemiologischer Sicht mit einem Fischmarkt in Wuhan in Verbindung zu stehen (Wu et al., 2020). Durch den zeitnahen Einsatz neuester molekularbiologischer Technologien, darunter dem *next-generation sequencing* (NGS), wurde ein neuartiges Betavirus detektiert, das am 9. Januar 2020 von China offiziell als Auslöser der Pneumonien bekannt gegeben wurde (Hu et al., 2021). Nachdem eine Übertragung des Virus von Mensch-zu-Mensch bestätigt werden konnte und eine Ausbreitung bereits über alle 34 Provinzen Chinas stattgefunden hatte, erklärte die WHO am 30. Januar 2021 einen internationalen Gesundheitsnotstand (World Health Organization, 2020b). Am 11. Februar 2020 gab das *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV) dem neuartigen Virus aufgrund seiner genetischen Verwandtschaft zu SARS-CoV den Namen „SARS-CoV-2“ (Coronaviridae Study Group des International Committee on Taxonomy of Viruses, 2020) und die WHO nannte die dadurch ausgelöste Erkrankung offiziell „*coronavirus disease*“ (COVID-19) (World Health Organization, 2021a). Nur einen Monat später, am 11. März 2020, erklärte die WHO SARS-CoV-2/ COVID-19 zu einer globalen Pandemie (Hu et al., 2021). Weltweit wurden bis April 2022 507,5 Millionen SARS-CoV-2-Infektionen registriert, von denen die Vereinigten Staaten den größten Anteil verzeichneten, gefolgt von Indien und Brasilien, während Deutschland an fünfter Stelle im internationalen Vergleich stand (World Health Organization, 2022). Bis April 2022 kam es laut der WHO weltweit zu 6,22 Millionen COVID-19 bedingten Todesfällen (World Health Organization, 2022). Seit der Registrierung des ersten COVID-19-Falls in Deutschland am 27. Januar 2020, haben sich hier bis April 2022 24,2 Millionen Menschen mit SARS-CoV-2 infiziert, bei 134 185 der Infizierten endete die Erkrankung tödlich (World Health Organization, 2022).

¹ In der vorliegenden Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum angewendet. Jegliche Personenbezeichnungen schließen jedoch alle Geschlechter ausdrücklich mit ein.

1.1.2 Mikrobiologie von Coronaviren und SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 ist ein Betacoronavirus der Untergattung *Sarbecovirus* und Vertreter der Spezies *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus* (Coronaviridae Study Group des International Committee on Taxonomy of Viruses, 2020). Coronaviren bilden eine heterogene Gruppe membranumhüllter RNA-Viren, die häufig bei Vögeln und Säugetieren vorkommen und ein breites Spektrum pulmonaler, sowie extrapulmonaler Symptome auslösen können. Mit Bekanntwerden von SARS-CoV-2 sind nun bereits sieben humanpathogene Spezies der Coronaviren bekannt. Vier davon -229E, OC43, NL63 und HKU1- sind endemisch und mit milden Erkältungssymptomen assoziiert (Zhu et al., 2020; Lu et al., 2020). Die anderen zwei Spezies hingegen werden mit schweren, bis hin zu tödlichen Verläufen in Verbindung gebracht. SARS-CoV trat 2002 in China auf und stellte sich als Auslöser schwerer, akuter Atemwegssyndrome heraus. 774 der rund 8 000 aufgetretenen Fälle endeten tödlich (Walls et al., 2020). Aufgrund schnell etablierter Maßnahmen wie der Isolation von Infizierten, sowie der Rückverfolgung und Quarantäne von Kontaktpersonen, konnte die Epidemie im Jahr nach dem erstmaligen Auftreten des Virus, eingedämmt werden (Yang et al., 2020). Das *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV) ist auf der arabischen Halbinsel, wo es 2012 erstmals auftrat, bis heute von medizinischer Relevanz (Walls et al., 2020). SARS-CoV-2 ist demnach bereits das dritte Betacoronavirus, das beim Menschen fulminante Krankheitsverläufe auslösen kann.

Das Virus verfügt über ein einzelsträngiges RNA-Genom, welches für mindestens 29 Proteine kodiert, darunter vier struktureller Art: das Membran-, Hüll-, Nukleokapsid- und das Spike-Protein (Yao et al., 2020). Die Vironen haben einen Durchmesser von 60-140 nm und auf ihrer Oberfläche befinden sich Kopien von S-Glykoproteinen, die 9-12 nm große *spikes* (dtsch. Stacheln) bilden und dem Virus seine kranzartige Morphologie verleihen (Zhu et al., 2020; Graham und Baric, 2010). Für den Eintritt in die Wirtszelle sowie als Angriffspunkt neutralisierender Antikörper sind sie von essenzieller Bedeutung und spielen so eine zentrale Rolle in der Entwicklung kausal ansetzender Therapeutika und Impfstoffe (Walls et al., 2020). SARS-CoV-2 kann mit Hilfe des Spike (S)-Glykoproteins eine Wirtszelle befallen. Jedes S-Protomer besteht aus einem Transmembrananker, sowie zwei funktionellen Untereinheiten, der S1- und der S2-Untereinheit, von denen die S1-Untereinheit die Rezeptorbindungsdomäne (RBD) enthält

(Walls et al., 2020; Wrapp et al., 2020). SARS-CoV-2 bindet, so wie auch SARS-CoV, mit der RBD an den ACE2-Rezeptor der Zielzelle und bildet so die Grundlage für die anschließende Fusion der Virus- und Zielzellmembran (Walls et al., 2020). Die Bindung ist dabei mindestens 10-mal stärker als bei SARS-CoV (Wrapp et al., 2020). Der Wirtszelleintritt erfolgt erst nach einem speziellen „Priming“ des S-Proteins, das mithilfe der zellulären Serinprotease TMPRSS2 stattfindet (Hoffmann et al., 2020). Die anschließende Fusion der beiden Membranen wird durch die S2-Untereinheit maßgeblich unterstützt (Hoffmann et al., 2020).

1.1.3 Virusübertragung und Prävention

Die meisten Infektionen werden von Mensch-zu-Mensch durch die Aufnahme virushaltiger Partikel über die Atemwege übertragen und können sowohl von symptomatisch als auch von prä- und asymptomatisch Infizierten übertragen werden (Robert Koch Institut, 2021a). Ein Großteil der Übertragungen geht von Infizierten mit Symptomen aus (World Health Organization, 2020c). Doch auch der Anteil der von präsymptomatischen Personen ausgehenden Virusübertragungen, wird auf bis zu 44 % geschätzt (He et al., 2020). Für das epidemiologische Geschehen ist dies von hoher Relevanz, da letztere häufig erst spät oder gar nicht erkannt werden und potenziell unwissentlich weitere Menschen mit SARS-CoV-2 infizieren können. Die Transmission findet über Tröpfchen und Aerosole statt. Beim Sprechen oder Husten zum Beispiel entstehen Partikel, die in ihrer Größe sehr variabel sind, bei Infizierten Viren enthalten und infektiös sein können (Anfinrud et al., 2020; World Health Organization, 2020c). Die kleineren Partikel persistieren als Aerosole in der Umgebungsluft und enthielten in Laboruntersuchungen auch nach drei Stunden noch lebensfähige Viren (van Doremalen et al., 2020). Große Partikel hingegen sinken als Tröpfchen relativ schnell zu Boden (Anfinrud et al., 2020). Beim Sprechen oder Atmen entstehen hauptsächlich Aerosole, während beim Niesen und Husten die Anzahl der Tröpfchen überwiegt (Robert Koch Institut, 2021a). Tröpfcheninfektionen treten besonders dann auf, wenn eine Person mehr als 15 Minuten, mit einem Abstand von weniger als einem Meter (Chu et al., 2020) und ohne Gesichtsmaske (Cheng et al., 2021) Kontakt zu einem Infizierten hat, der hustet, niest oder spricht. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass die meisten Infektionen über Aerosole stattfinden. Hierbei beruft man sich unter anderem auf *superspreading events*, bei denen das Muster der Ansteckungen

hauptsächlich aerogen zu erklären ist (Greenhalgh et al., 2021). Auch die deutlich höhere Rate an Virusübertragung in Innenräumen im Vergleich zu Außenbereichen, sowie die Vielzahl an Virusübertragungen durch prä- oder asymptomatisch Infizierte, die nicht husten oder niesen, legt nahe, dass der Hauptteil der Infektionen aerogen übertragen wird (Greenhalgh et al., 2021). Durch Hygienemaßnahmen kann die Anzahl der Virusübertragungen erheblich reduziert werden. Hierzu gehören z. B. das Einhalten eines Mindestabstands von einem Meter zu anderen Personen, das Tragen eines Mund-Nasenschutzes (besonders N95 und gleichwertige Masken wie FFP-2-Atemschutzmasken und KN95-Masken) sowie das Tragen eines Augenschutzes (Chu et al., 2020).

1.1.4 Klinisches Erscheinungsbild

Die Inkubationszeit (d.h. die Zeitspanne zwischen Infektion und Erkrankungsbeginn) wird bei SARS-CoV-2 zwischen 4-5 Tagen angegeben (Guan et al., 2020; Li et al., 2020). Innerhalb von 12 Tagen nach Ansteckung werden 95 % der Infizierten klinisch apparent (Li et al., 2020). Das Spektrum klinischer Verläufe bei COVID-19 ist breit und umfasst sowohl asymptomatische Verläufe (Buitrago-Garcia et al., 2020) als auch Fälle mit letalem Outcome (Richardson et al., 2020). Zu den häufigsten Symptomen basierend auf den Meldedaten der ersten Wochen der Pandemie in Deutschland gehören Husten (51 %), Fieber (42 %), allgemeine Krankheitserscheinungen wie Gliederschmerzen (38 %) und Schnupfen (22 %) (Schilling et al., 2020). Auch von Geruchs- und Geschmacksverlust wurde bereits zu Beginn der Pandemie berichtet. Die beiden Symptome wurden zu dem Zeitpunkt jedoch noch nicht erhoben (Schilling et al., 2020). In Abschnitt 1.2.2 werden Risikofaktoren mit Einfluss auf das klinische Erscheinungsbild genauer betrachtet. Als Multiorganerkrankung kann COVID-19 zu Komplikationen in verschiedensten Körpersystemen führen (Nalbandian et al., 2021). Von besonderer Bedeutung ist die Entwicklung einer Pneumonie mit Gefahr des Auftretens eines „*Acute Respiratory Distress Syndrome*“ (ARDS) (Dreher et al., 2020). Aber auch Komplikationen neurologischer Art, wie ischämische Schlaganfälle (Mao et al., 2020), kardiovaskuläre Manifestationen wie Myokarditiden, Herzrhythmusstörungen oder auch thromboembolische Ereignisse (Long et al., 2020) werden beschrieben. Inzwischen häufen sich auch Berichte über Patienten, die noch Monate nach einer Infektion an verschiedensten Beschwerden leiden. Je nach Studie variiert die Prävalenz dieses als

„Long COVID“ benannten Syndroms stark (Nittas et al., 2022). Analysen kamen auf Prävalenzen von 7,5 bis 41 % bei nicht hospitalisierten und 37,6 % bei hospitalisierten Erwachsenen und identifizierten unter anderem weibliches Geschlecht, Alter sowie Komorbiditäten als Risikofaktoren (Nittas et al., 2022). In Nachuntersuchungen stationärer Patienten wiesen 60 Tage nach stationärem Aufenthalt noch 87 % Symptome auf (Carfi et al., 2020). Zu den Beschwerden gehörten z. B. Müdigkeit, Atemnot, Gelenk- und Brustschmerzen sowie Husten (Carfi et al., 2020).

1.1.5 Diagnostik

Eine Infektion kann im Akutstadium mittels direktem Nachweis in Abstrichmaterial erfolgen. Als Goldstandard gilt hier die zu den Nukleinsäureamplifikationstechniken (NAT) gehörende Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR). Dabei werden bestimmte Sequenzen der Virus-RNA nachgewiesen (World Health Organization, 2020a). Entscheidend für das Ergebnis ist der *cycle threshold* (Ct-Wert). Dieser repräsentiert die Anzahl notwendiger Replikationszyklen, um ein Fluoreszenz-Signal zu erhalten und wird bei Werten < 40 klinisch als positives Ergebnis gewertet (Sethuraman et al., 2020). Der Nachweis einer vorangegangenen Infektion kann in ungeimpften Personen über den indirekten Erregernachweis im Rahmen einer Antikörperbestimmung im Blutserum erfolgen. Dies erfolgt anhand von IgM- und IgG-Antikörpertests, die auf dem *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA)-Verfahren basieren (Sethuraman et al., 2020). Zur Akutdiagnostik wird diese Methode jedoch nicht empfohlen, da die meisten Patienten erst zwei Wochen nach Symptombeginn nachweisbare Antikörper entwickeln (Zhao et al., 2020). Das Verfahren dient somit primär der nachträglichen Bestimmung einer Infektion, zur Einschätzung der „Herdenimmunität“ einer Bevölkerung, sowie der Identifikation potenzieller Spender für Rekonvaleszentenplasma (Amanat et al., 2020).

1.1.6 Therapie

Die ambulante Versorgung von COVID-19-Patienten basiert hauptsächlich auf supportiven, symptomreduzierenden Maßnahmen. Indes wird für die Behandlung hospitalisierter Patienten mit schweren Verläufen eine Vielzahl kausal ansetzender Therapiemaßnahmen erforscht. Einige Arzneimittel wurden von der Europäischen

Arzneimittel-Agentur (EMA) bereits für die Therapie von COVID-19-Patienten zugelassen und empfohlen (European Medicines Agency, 2022). Aufgrund stetig neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse in diesem Bereich gibt der folgende Abschnitt nur einen kurzen Überblick und geht nicht ins Detail auf die einzelnen Therapieoptionen ein. Die von der EMA zum Zeitpunkt des Schreibens empfohlenen Medikamenten beinhalten unter anderem Immunsuppressiva. So wird beispielsweise die Gabe von Dexamethason bei sauerstoffpflichtigen beziehungsweise beatmeten Patienten befürwortet (European Medicines Agency, 2020). Diese Einschätzung basiert auf der RECOVERY Studie, in der die Behandlung mit Dexamethason zu einer Reduktion der 30-Tages-Mortalität bei Patienten mit respiratorischer Unterstützung führte (Horby et al., 2021). Eine weitere Therapieoption besteht in der Gabe von Virostatika, wie zum Beispiel Remdesivir (Beigel et al., 2020). Es gibt auch eine Vielzahl monoklonaler Antikörper zur Behandlung von COVID-19, wie die Kombination aus Casirivimab und Imdevimab (European Medicines Agency, 2022).

1.2 Epidemiologie

1.2.1 Epidemiologische Kennzahlen

In der Kommunikation und Bewertung des Pandemiegeschehens wurden verschiedene epidemiologische Kennzahlen verwendet, die im Folgenden erläutert werden.

a) Basisreproduktionszahl

Die Basisreproduktionszahl R_0 beschreibt die Anzahl der Personen, die ein Infizierter im Mittel ansteckt, wenn weder infektionspräventive Maßnahmen erfolgen noch Immunität in einer Gesellschaft herrscht. Der Wert kann somit nur bei einem neu aufgetretenen Erreger bestimmt werden und bleibt im Verlauf konstant. Ist der R_0 -Wert > 1 , nimmt das Infektionsgeschehen in jedem Fall zu und kann das Ausmaß einer Epidemie erreichen, solange keine Reduktion von R_0 auf Werte < 1 erfolgt (Wallinga und Teunis, 2004). Für den Wildtyp von SARS-CoV-2 wurde R_0 auf Werte zwischen 2,8 bis 3,8 geschätzt, neu aufgetretene Varianten haben jedoch höhere Werte (Robert Koch Institut, 2021e). Sobald die Immunität einer Population steigt und/ oder Maßnahmen zur Eindämmung der Virusausbreitung etabliert werden, spricht man von der effektiven Reproduktionszahl $R(t)$,

die ein Indikator für die tatsächliche Ausbreitungsdynamik ist (Wallinga und Teunis, 2004). In Deutschland gibt das RKI zum Zeitpunkt der Untersuchungen täglich einen 7-Tage-R-Wert an, der die Infektionen vor circa einer bis etwas mehr als zwei Wochen miteinbezieht und somit nicht tagesaktuell ist. Dies lässt sich durch den Meldeverzug durch die Teststellen und den verzögerten Infektionsnachweis aufgrund der Inkubationszeit begründen. Der 7-Tage-R-Wert unterliegt jedoch weniger tagesabhängigen Schwankungen als der 4-Tage-R-Wert, der daher vom RKI zum Zeitpunkt der Untersuchungen für diese Arbeit nicht mehr übermittelt wird (Robert Koch Institut, 2021c).

b) Herdenschutz

Ein hoher Anteil Geimpfter oder Genesener in einer Population führt auch in der Gruppe nichtimmuner Personen zu einer Reduktion des Infektionsrisikos. Dies wird als Herdenschutz bezeichnet und wird umso stärker, je mehr Menschen immunisiert sind (Robert Koch Institut, 2015). In der Theorie kann die Herdenschutzschwelle mithilfe von R_0 genau berechnet werden. Doch in der Praxis erschweren dies Einflüsse, wie die Virulenz des Erregers, die Dynamik der Infektionsausbreitung, die Dauer der durch den Impfstoff und den Erreger verliehenen Immunität sowie die Impfstoffverteilung (Fine et al., 2011). Bei SARS-CoV-2 veränderte sich der R_0 -Wert mit Auftreten verschiedener Varianten und es musste eine kontinuierliche Anpassung des Schwellenwertes stattfinden. Teilweise wird davon ausgegangen, dass ein entsprechend hoher Schwellenwert zu einer kompletten Eliminierung von SARS-CoV-2 führen kann. Sowohl die Dauer der Immunität nach einer Impfung oder Infektion, die Entwicklung des R_0 -Wertes durch neu auftretende Virusvarianten als auch der Erfolg von Impfkampagnen außerhalb Deutschlands sind jedoch noch unklar und machen eine derartige Eliminierung zum Zeitpunkt der Untersuchungen für die vorliegende Arbeit eher unwahrscheinlich. Das RKI schätzt das Auftreten eines Herdenschutzes jedoch als realistisch ein und empfiehlt zur Realisierung dieses Ziels eine Impfquote von mindestens 85 % in der Altersgruppe der 12–59-Jährigen und 90 % bei den ≥ 60 -Jährigen zum Zeitpunkt der hier erläuterten Untersuchungen (Robert Koch Institut, 2021b).

c) *Case Fatality Rate*

Neben der Letalität und der Infektions-Sterbe-Rate wird häufig der Fall-Verstorbenen-Anteil (*case fatality rate*, CFR) verwendet. Dieser beurteilt das Risiko für einen Infizierten, an COVID-19 zu sterben. Die CFR ist durch das Verhältnis der gemeldeten Fälle, die an der Erkrankung gestorben sind und der Gesamtzahl von Fällen in einer Bevölkerung definiert (Gianicolo et al., 2020). Da die CFR sowohl von der Teststrategie als auch der Art der Erfassung der Sterbezahlen durch COVID-19 beeinflusst wird, muss der Wert kritisch hinterfragt werden. So werden beispielsweise asymptomatische Infizierte häufig nicht registriert und so in der Fallzahl nicht berücksichtigt (Baud et al., 2020). Bei der Interpretation des Wertes ist außerdem zu beachten, dass die an einem Tag an COVID-19 Gestorbenen sich bereits zu einem früheren Zeitpunkt infiziert haben. Das RKI weist daher auf eine Unterschätzung der von ihnen veröffentlichten CFR bei COVID-19 von 2,4 % hin (Robert Koch Institut, 2021a). Zudem ist der Wert altersabhängig und nimmt bei Menschen im fortgeschrittenen Alter höhere Werte an, was bei der Interpretation der Werte beachtet werden sollte (Verity et al., 2020).

1.2.2 Risikofaktoren für schwere Verläufe

Die meisten mit SARS-CoV-2 Infizierten entwickeln nur milde Symptome. Ein Teil der Bevölkerung weist jedoch aufgrund verschiedener Faktoren ein deutlich erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf auf. In Deutschland betrifft dies rund 36,5 Millionen Menschen (Rommel et al., 2021). Für die Etablierung effizienter Präventionsmaßnahmen und die frühzeitige Identifizierung von Personen mit erhöhtem Risiko, ist es essenziell Risikofaktoren zu definieren und auszuwerten. Dies wird im Folgenden erläutert.

a) Altersverteilung

Hohes Alter ist mit einem erhöhten Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf und letalen Ausgang assoziiert. Das Risiko einen schweren Verlauf zu entwickeln, steigt laut dem RKI bereits ab einem Alter von 50-60 Jahren (Robert Koch Institut, 2021a). Anhand der übermittelten laborbestätigten SARS-CoV-2-Infektionen führte das RKI hierzu eine Analyse der ersten Welle durch. Diese umfasste in etwa die Zeit von der zehnten bis zur 20. Kalenderwoche 2020, als die ersten Ausbrüche in Krankenhäusern und Pflegeheimen stattfanden. Wohingegen die zweite Welle den erneuten Anstieg der Infektionen ab der

40. Kalenderwoche 2020 bis circa zur achten Kalenderwoche 2021 bezeichnet (Schilling et al., 2021). Hier stellte man fest, dass 80 % aller Infizierten lediglich milde Symptome entwickelten. Dieser Anteil war in der Altersgruppe der 60-79-Jährigen mit 62 % bereits deutlich geringer und betrug bei Menschen ab 80 Jahren nur noch 38 % (Schilling et al., 2020). 36 % der Infizierten zwischen 60 und 79 Jahren wurden stationär aufgenommen, fast jeder Fünfte wurde intensivmedizinisch behandelt und 9,6 % der Angehörigen dieser Altersgruppe verstarben im Verlauf der Erkrankung. In der Gruppe der ≥ 80 -Jährigen wurden 48 % stationär aufgenommen, 10 % intensivmedizinisch betreut und rund jeder Dritte verstarb im Verlauf (Schilling et al., 2020). Auch die bundesweiten Todesfälle in Zusammenhang mit COVID-19 zeigen eine klare Zunahme mit steigendem Alter. Knapp 95 % der Todesfälle betrafen Infizierte ≥ 60 Jahren (Robert Koch-Institut, 2023, 2023).

b) Geschlecht

Frauen und Männer sind in etwa gleich häufig von einer Infektion mit SARS-CoV-2 betroffen (Robert Koch Institut, 2021a). Bei Betrachtung des klinischen Verlaufs zeigen sich hingegen geschlechtsspezifische Unterschiede. So weisen Männer in zahlreichen Studien häufiger schwere Symptome auf und demnach auch ein erhöhtes Risiko für letale Verläufe (Docherty et al., 2020; Wang et al., 2020; Richardson et al., 2020). Dies bestätigt auch eine umfassende Analyse von SARS-CoV-2-Infizierten, in der der Anteil der Verstorbenen unter den Männern bei 2,8 % lag, bei Frauen hingegen nur bei 1,7 % (The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team, 2020).

c) Vorerkrankungen

Eine Vielzahl an Komorbiditäten ist mit einem erhöhten Risiko für schwere Verläufe und Letalität assoziiert, darunter arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Adipositas, Atemwegserkrankungen, chronische Herzerkrankungen, neurologische sowie Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Grasselli et al., 2020; Richardson et al., 2020; Williamson et al., 2020). In Studien mit hospitalisierten COVID-19-Patienten war die arterielle Hypertonie mit Abstand die häufigste Komorbidität (49-56,6 %) (Grasselli et al., 2020; Richardson et al., 2020). Die Wahrscheinlichkeit eines schweren COVID-19-Verlaufs wird außerdem maßgeblich von dem *Body Mass Index* (BMI) beeinflusst. Das Risiko an COVID-19 zu sterben, steigt mit zunehmendem BMI an und ist für Patienten mit einem BMI über 40

kg/m² bereits fast doppelt so hoch im Vergleich zu Menschen mit BMI-Werten im Normbereich (Williamson et al., 2020). Besonders für Patienten unter 65, stellt Adipositas ein Risiko für Hospitalisierung und Tod durch COVID-19 dar (Kompaniyets et al., 2021). Doch auch Patienten mit Untergewicht sind für eine stationäre Behandlung im Rahmen von COVID-19 prädisponiert. Eine Analyse der *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* zeigte ein um 20 % erhöhtes Risiko dieser Gruppe im Vergleich zu Menschen mit Normalgewicht (Kompaniyets et al., 2021). Eine Studie aus Oxford zeigte sogar bereits ab einem BMI von 23 kg/m², also im Bereich des Normalgewichts, einen Anstieg des Hospitalisierungsrisikos (Gao et al., 2021).

d) Deprivation

Der soziale Status eines Infizierten hat sowohl auf das Infektionsrisiko als auch den Schweregrad von COVID-19 Einfluss, der sich jedoch im Laufe der verschiedenen Infektionswellen veränderte. In Deutschland waren die Inzidenzwerte in der ersten und zu Beginn der zweiten Infektionswelle in sozioökonomisch privilegierten Regionen höher. Im Laufe der zweiten Welle veränderte sich das Verhältnis, sodass Regionen mit hoher Deprivation im Verlauf deutlich stärker betroffen waren (Hoebel et al., 2021). Der Grund dafür liegt vermutlich unter anderem in der zu Beginn der Pandemie deutlich höheren Mobilität in Form von geschäftlichen und touristischen Reisen sozial privilegierter Menschen (Hoebel et al., 2021). In sozial schwachen Gesellschaftsschichten zeigt sich außerdem ein höheres Risiko für schwere Verläufe. Relevant sind hier insbesondere soziale Ungleichheiten in Bezug auf das Vorhandensein von Risikofaktoren (Wachtler et al., 2020). Untersuchungen des RKIs legen außerdem einen Zusammenhang mit der Sterblichkeit nahe. So war diese in sozioökonomisch benachteiligten Gebieten im Dezember 2020 und Januar 2021 zwischen 50 und 70 % höher als in sozial privilegierten Regionen (Robert Koch Institut, 2021d).

1.3 Die Rolle der Genetik bei Infektionskrankheiten

1.3.1 Variabilität des Genoms

Das Genom wird durch das gesamte genetische Material eines Individuums definiert. Dieses umfasst sowohl kodierende Bereiche, die nur weniger als 3 % des Genoms

ausmachen, als auch nicht-kodierende Bereiche (Li und Liu, 2019). Vergleicht man die DNA zweier Menschen miteinander, sind diese zu 99 % identisch (Levy et al., 2007). Der übrige Teil ist von Sequenzvarianten geprägt, die für die genetische Variation der Menschen verantwortlich sind. Ein kleiner Teil dieser Varianten hat eine Auswirkung auf die phänotypische Variabilität eines Menschen, wie z. B. das Aussehen oder die Disposition für Erkrankungen (Bush und Moore, 2012). Der größte Teil bleibt jedoch ohne phänotypische Konsequenz. Für die genetische Forschung ist die Identifikation genetischer Varianten von großer Bedeutung - unabhängig von ihrer phänotypischen Auswirkung. Die Kenntnis kann zum Verständnis der Entstehung von Krankheiten beitragen, sowie Grundlage für die Entwicklung von Medikamenten und personalisierter Medizin bieten (Uffelmann et al., 2021).

a) Polymorphismen und Mutationen

Bei der Bezeichnung der Variation von DNA-Sequenzen werden traditionell Polymorphismen von Mutationen unterschieden. Noch in den 90er Jahren verstand man unter einer Mutation eine i.d.R. unmittelbar krankheitsverursachende Sequenzveränderung mit einem Auftreten von unter 1 % in der Allgemeinbevölkerung. Polymorphismen hingegen bezeichnete man als genetische Varianten, die mit einer Häufigkeit von mehr als 1 % in der Population auftraten und man ging davon aus, dass diese bedingt durch ihr häufiges Auftreten keine negativen Effekte aufweisen sollten. Doch mit der Etablierung neuer Sequenzierungsmethoden wuchs das Verständnis genetischer Varianten. So kam man zu der Erkenntnis, dass nicht jede seltene Variante eine krankheitskausale Mutation darstellt, die einer monogenen Erkrankung zugrunde liegt (Karki et al., 2015). Außerdem zeigte sich, dass auch häufige Varianten an der Entstehung komplexer Erkrankungen wie z. B. Diabetes mellitus beteiligt sein können (McCarthy, 2010). Aufgrund dieser Einsichten ist die frequenzbasierte Definition der Begriffe nicht mehr aktuell. Mutationen sind demnach unabhängig von ihrer Häufigkeit in einer Population kausale, krankheitsverursachende Varianten. Alle anderen genetischen Variationen können unabhängig der Allelfrequenz des selteneren Allels mit dem neutralen Begriff „Variante“ bezeichnet werden (Schaaf und Zschocke, 2013).

b) Einzelnukleotidpolymorphismen

Interindividuellen Unterschieden in der Genetik liegen Einzelnukleotidpolymorphismen (*single nucleotide polymorphism*, SNP), Insertionen und Deletionen (Einbau bzw. Verlust mindestens eines Nukleotids) sowie Kopienzahlvarianten (*copy number variation*, CNV) zugrunde. 90 % dieser Varianten stellen SNPs dar (Koopae und Koshkoiyeh, 2014). Diese entstehen durch die Substitution einer Base und können in kodierenden als auch in nicht-kodierenden Regionen der DNA vorkommen. Durch den Austausch einer Aminosäure können SNPs zur Veränderung eines Proteins führen. Funktionelle Veränderungen können sie zudem durch die Änderung der Bindungsaffinität eines Transkriptionsfaktors verursachen. SNPs verfügen meist über zwei Allele, wobei das häufiger vorkommende Allel als *major allele* und das zweithäufigste als *minor allele* bezeichnet wird. Die *Minor allele frequency* (MAF) beschreibt dabei die Häufigkeit mit der das seltenere Allel in einer Population auftritt (Bush und Moore, 2012). In einer Population neu auftretende, genetische Varianten beschränken sich zunächst auf das Individuum, in dem sie entstanden sind (Raychaudhuri, 2011). Genetische Veränderungen können nach der Konzeption in der Keimbahn oder in einer Körperzelle auftreten (sوماتisch). In letzterem Fall werden sie nicht an nachfolgende Generationen weitergegeben. Tritt eine Variante hingegen in der Keimbahn auf, kann sie an die nächste Generation vererbt werden (Schaaf und Zschocke, 2013). Dabei unterliegt sie, wie alle auftretenden genetischen Varianten, einem kontinuierlichen Druck durch Selektionsmechanismen und Gendrift (Veränderung der Allelfrequenz in einer Population durch zufällige Ereignisse). Durch die Selektion erreichen nicht alle auftretenden Varianten bedeutende Allelfrequenzen in einer Population (Raychaudhuri, 2011). Das gnomAD-Konsortium, welches sich die Analyse genetischer Variationen zum Ziel gesetzt hat, berichtet aktuell über insgesamt 241 Millionen SNPs und kurze Insertionen/ Deletionen, sowie 335 470 strukturelle Varianten (nature, 2020). Hochfrequent vorkommende Varianten (engl. *common variants*), die sich gegen den Selektionsdruck über Generationen hinweg durchgesetzt haben, zeigen meist nur geringe funktionelle Auswirkungen, die mit der Häufigkeit ihres Auftretens vereinbar sind. Seltene Varianten (engl. *rare variants*) hingegen, die meist noch keinem Selektionsdruck unterlagen, gehen häufiger mit funktionellen Konsequenzen größeren Ausmaßes einher (Raychaudhuri, 2011). Sowohl selten als auch häufig in der Population auftretende genetische Varianten können zur

Genese von Krankheiten beitragen. Dabei werden monogene von multifaktoriellen Erkrankungen unterschieden. Während monogene Krankheiten durch ein einzelnes mutiertes Gen entstehen, werden multifaktorielle Erkrankungen durch die Kombination genetischer Faktoren und Einflüssen aus der Umwelt verursacht. Früher dominierte die *Common disease- common variant hypothesis* (CDCV), die davon ausgeht, dass vor allem häufige Varianten für die Entstehung häufiger Erkrankungen verantwortlich sind (Gibson, 2012). Inzwischen gehen viele Wissenschaftler davon aus, dass sowohl häufige als auch seltene Varianten zur Entstehung komplexer Erkrankungen beitragen (Ludwig et al., 2019). Der Einfluss seltener Varianten an der Entstehung einer Krankheit hängt maßgeblich vom Schweregrad der Symptomatik und einer potenziellen Beeinträchtigung der Reproduktionsfähigkeit ab. Bei einer Reduktion der Reproduktionsfähigkeit, kann man davon ausgehen, dass ein Teil der krankheitsbeitragenden Varianten erst vor kurzer Zeit entstanden ist und somit nur niederfrequent in der Bevölkerung vorkommt (Ludwig et al., 2019).

c) Kopplungsungleichgewicht

Allele, die so häufig miteinander vererbt werden, dass es nicht durch reinen Zufall erklärt werden kann, befinden sich im Kopplungsungleichgewicht (engl. *linkage disequilibrium* (LD)) (Gibson, 2012). Das Auftreten der einen Variante lässt dann mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die andere schließen, da in solchen Regionen nur selten Rekombinationen (Umverteilung von DNA-Abschnitten und Entstehung neuer Genkombinationen) stattfinden (Raychaudhuri, 2011). Das Kopplungsungleichgewicht verschiedener Varianten ermöglicht, dass durch statistische Methoden von einem SNP auf weitere SNPs geschlossen werden kann. Dieses Verfahren nennt sich Imputation. Durch das Kopplungsungleichgewicht bedingt, erhält man bei der Suche nach krankheitsverursachenden Varianten meist zunächst einen „Risiko-Locus“. Dieser enthält eine bestimmte Anzahl an Varianten, die alle eine statistisch signifikante Assoziation mit dem untersuchten Phänotyp aufweisen. In der europäischen Bevölkerung können anhand von 500 000 bis 1 Million SNPs über 80 % der häufigen SNPs erfasst werden (Bush und Moore, 2012), was die Identifikation genetischer Risikovarianten immens erleichtert.

1.3.2 Strategien zur Identifizierung genetischer, krankheitsbeitragender Varianten

a) Genomweite Assoziationsstudien

Im Rahmen genomweiter Assoziationsstudien (GWAS) wird eine Vielzahl von SNPs im Genom untersucht, um die mit einem erhöhten Risiko für bestimmte Erkrankungen assoziierten Varianten zu detektieren (siehe Abb. 1). Grundlage für die Durchführung von GWAS stellt die Etablierung eines großen Probandenkollektivs dar, welches z. B. populationsbasiert rekrutiert oder aus bereits bestehenden Biobanken etabliert werden kann. Mit Hilfe von Mikro-Arrays, die eine Analyse von über einer Millionen SNPs ermöglichen (Bush und Moore, 2012), können dann SNPs in einer Gruppe von Personen mit dem zu untersuchenden Phänotyp (Fallgruppe) sowie einer Gruppe aus nicht-betroffenen Individuen (Kontrollgruppe) sequenziert werden. Gängige SNP-Arrays detektieren im Moment vor allem häufige Varianten, deren MAF bei etwa 1 % endet. In Zukunft könnten durch die zunehmende Größe des Probandenkollektivs jedoch auch seltenere Varianten bis zu einer MAF von 0,1 % identifiziert werden (Ludwig et al., 2019). Der gesamte Prozess beinhaltet außerdem die Durchführung von Qualitätskontrollen, in der Proben z. B. aufgrund mangelnder Qualität, fehlender Übereinstimmung zwischen geno- und phänotypischen Daten (z. B. beim Geschlecht) sowie weiterer Faktoren entfernt werden. Durch Imputation kann man anschließend mit Hilfe bekannter Haplotyp Referenz-Panels (z. B. 1000 Genomes Project) die nicht direkt nachgewiesenen SNPs von den genotypisierten Varianten ableiten (Clarke et al., 2011; Raychaudhuri, 2011). Anschließend wird im Rahmen der Assoziationstestung für jeden SNP untersucht, ob die Allelfrequenz in der Gruppe mit dem zu untersuchenden Phänotyp höher ist als in der Kontrollgruppe. Varianten, die genomweite Signifikanz erreichen, werden dann als Assoziationen bezeichnet (Uffelmann et al., 2021). Um ausreichend große Kollektive zu erhalten, werden die GWAS verschiedener Studien häufig im Rahmen großer Konsortien zusammengefasst und metaanalysiert (Uffelmann et al., 2021). Mittlerweile wurde mit Hilfe von GWAS eine Vielzahl genetischer Loci für zahlreiche Phänotypen wie z. B. Haarfarbe (Sulem et al., 2007) oder Volkskrankheiten wie Typ-2-Diabetes identifiziert (Saxena et al., 2007). Trotz der bisherigen Erfolge von GWAS gibt es noch einige Herausforderungen. Hierzu gehört, dass das Krankheitsrisiko und die Heritabilität meist nur unzureichend durch GWAS-Ergebnisse erklärt werden. Auch die

Erschließung der kausalen Varianten ist zum derzeitigen Zeitpunkt häufig noch nicht erfolgreich (Manolio, 2010).

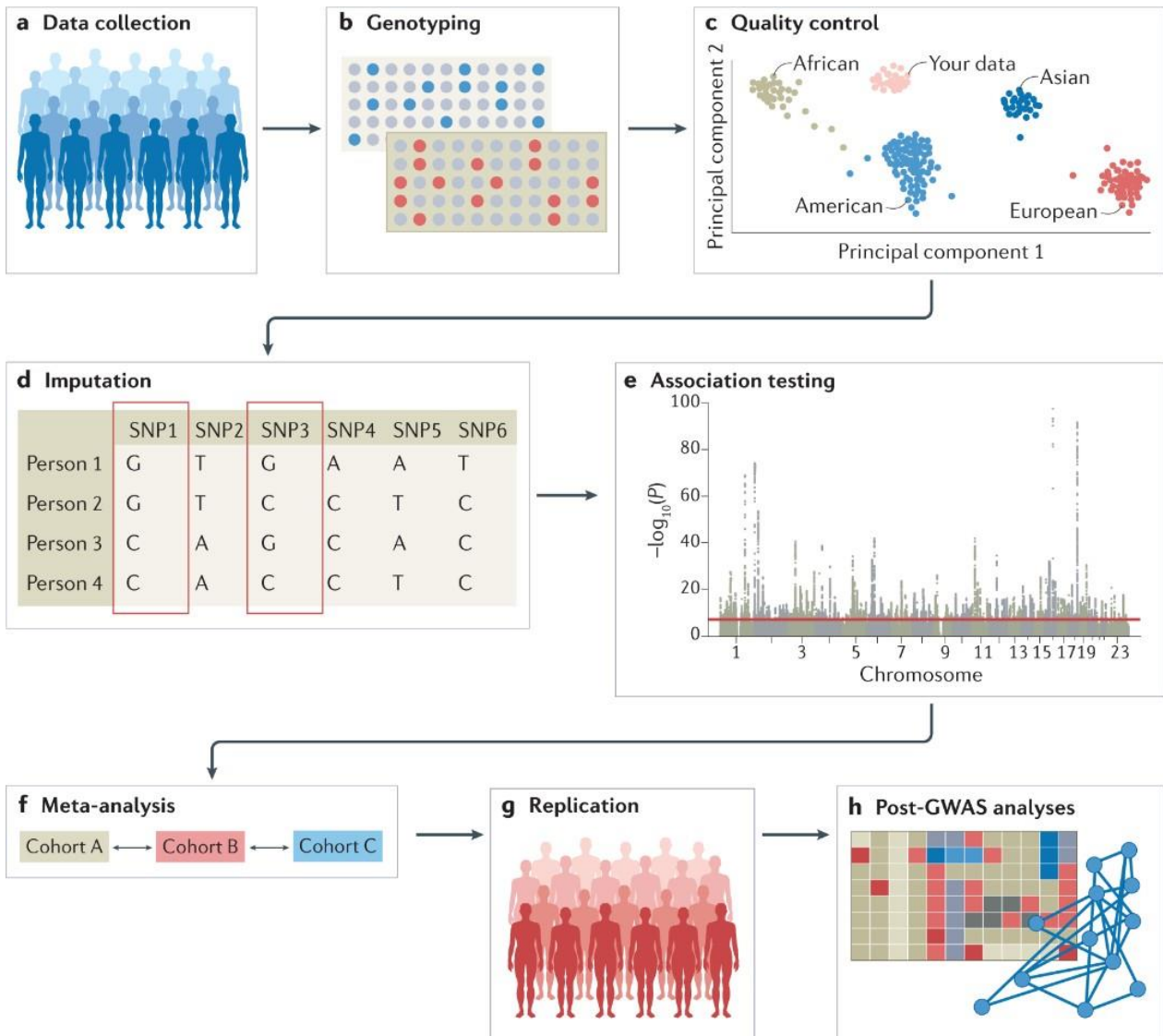


Abb. 1: Ablauf von GWAS

a. Datensammlung zur Etablierung einer Kohorte (z. B. populationsbasiert oder mit Hilfe von Biobanken). b. Bei der Genotypisierung werden zur Detektion häufiger Varianten Micro-Arrays eingesetzt. Bei seltenen Varianten kommen NGS-Methoden zum Einsatz. c. Durchführung der Qualitätskontrollen. d. Die nicht direkt nachgewiesenen SNPs werden durch Imputation abgeleitet. e. Die Ergebnisse werden meist anhand von *Manhattan plots* dargestellt. f. Anschließend können die GWAS metaanalysiert werden. g. Zur Validierung der Ergebnisse kann anschließend eine Replikation in einer unabhängigen Stichprobe durchgeführt werden. h. Die an die GWAS anschließenden Untersuchungen können unter anderem statistisches *fine mapping* (Methode zur Priorisierung von Varianten, die am ehesten einen kausalen Einfluss auf den zu untersuchenden Phänotyp haben) oder die Etablierung polygenetischer Risikoscores umfassen (Uffelmann et al., 2021).

Die Abbildung wurde mit Genehmigung von Springer Nature und dem Copyright Clearance Center aus der Publikation von Uffelmann et al. (2021) entnommen (Lizenznummer: 5642961107187). Die Legende wurde dabei von der Autorin der Arbeit erstellt.

b) Identifizierung seltener Varianten mittels *next generation sequencing* (NGS)

Die Etablierung von *Next generation sequencing* (NGS)-Technologien hat die Genforschung drastisch verändert. Die NGS-Methoden ermöglichen die Sequenzierung einer humanen DNA innerhalb nur eines Tages (Behjati und Tarpey, 2013). Durch die bis zu einer Anzahl von einer Million parallel ablaufender Sequenzierungsreaktionen wird die Untersuchung einer Vielzahl von DNA-Proben in nur einem Durchlauf ermöglicht. Durch die Verbesserungen war die Sequenzierung eines ganzen humanen Genoms von nun an mit erheblich weniger Kosten- und Zeitaufwand verbunden, was zum Einsatz in einem breiten Anwendungsgebiet führte. NGS tragen einen essenziellen Teil zum Verständnis des Zusammenhangs zwischen genetischer Variation und Phänotyp bei (van Dijk et al., 2014). Eine große Bedeutung kommt den NGS-Verfahren in der Identifikation seltener, genetischer Varianten zu. Da diese auch einen Beitrag zur Entstehung häufiger Erkrankungen (wie z. B. der Alzheimer Demenz) leisten (Ludwig et al., 2019), kommt den NGS-Methoden demnach auch eine große Rolle in der Ursachenforschung komplexer Erkrankungen zu. Zudem kann die Sequenzierung seltener Varianten zur Aufklärung der den Krankheiten zugrunde liegenden Pathomechanismen beitragen, die Suche nach krankheitskausalen Genen bei GWAS erleichtern oder zur Detektion bisher nicht bekannter Gene führen (Ludwig et al., 2019). In Abhängigkeit der Fragestellung kann eine Sequenzierung des ganzen Genoms (*whole genome sequencing* (WGS)) durchgeführt werden. Eine Alternative hierzu bietet *whole exome sequencing* (WES), ein Verfahren, bei dem ausschließlich der kodierende Teil der DNA sequenziert wird. WES und WGS werden häufig durchgeführt, wenn das entsprechende Krankheitsbild über ein breites Spektrum an Differentialdiagnosen verfügt und/ oder das krankheitsverursachende Gen nicht bekannt ist. Klinische Anwendung finden auch sogenannte Gen-Panels, die besonders zur Bestätigung einer bestimmten Verdachtsdiagnose zum Einsatz kommen. Hierbei wird eine Auswahl selektierter Gene untersucht, die als Kandidatengene für den gefragten Phänotyp in Frage kommen. Gen-Panels haben den Vorteil, dass sie häufig

eine höhere Diagnostik-Rate aufweisen als die anderen Methoden (Adams und Eng, 2018).

1.3.3 Die Bedeutung genetischer Wirtsfaktoren bei Infektionskrankheiten

Den Einfluss genetischer Wirtsfaktoren (engl. *host*, Lebewesen, das einen anderen Organismus mit für ihn essenziellen Nährstoffen versorgt) auf Infektionskrankheiten erkannte man bereits zu Beginn des 20. Jahrhunderts (Casanova und Abel, 2013). Im Laufe des Jahrhunderts wurden Adoptions- und Zwillingsstudien etabliert, von denen einige bereits aussagekräftige Ergebnisse lieferten. Ein wichtiger Meilenstein war hier eine bis heute bedeutende Studie, aus der hervorging, dass Kinder ein erheblich höheres Risiko an einer Infektionskrankheit zu sterben aufwiesen, wenn ihre Eltern ebenfalls vor dem 50. Lebensjahr an einer Infektion gestorben waren (Sørensen et al., 1988). Es folgten zahlreiche Studien zu dem Thema. So wurde in den 90er Jahren ein vor Infektion schützenden Effekt für homozygote Allelträger bei Vorliegen einer Deletion im *CCR5*-Gen (*CCR5Δ32*) gegen Infektionen mit HIV-1 nachgewiesen (Huang et al., 1996). Auch für Norovirus-Infektionen konnte ein protektiver Effekt für eine *Nonsense*-Mutation im *FUT2*-Gen nachgewiesen werden (Thorven et al., 2005). Für Influenza gab es in den letzten Jahren Berichte über Kinder mit besonders schweren Verläufen, denen unter anderem *TLR3*-Mangel verursachende autosomal-dominante Varianten (Lim et al., 2019) und angeborene Defekte in der von Interferon I/ III abhängigen Immunabwehr (Hernandez et al., 2018) zugrunde liegen. Extremfälle wie diese zeigen, dass einige (wenige) sehr schwere Krankheitsverläufe auf genetische Faktoren zurückzuführen sind und im Extremfall sogar monogen bedingt sein können.

Bis heute stellen Infektionskrankheiten als weltweit zweithäufigste Todesursache eine immense Herausforderung dar. Inzwischen kann deren genetischer Einfluss mit Hilfe von GWAS systematisch untersucht werden. Die bisher größte GWAS-Untersuchung zu Infektionskrankheiten detektierte 59 Risikovarianten, die mit 23 häufigen Infektionskrankheiten wie z. B. Mononukleose assoziiert sind (Tian et al., 2017). Derartige Erkenntnisse betonen die Rolle genetischer Varianten bei Infektionskrankheiten und erhärten den Verdacht, dass diese auch bei SARS-CoV-2-Infektionen von Bedeutung sind. Das aus solchen Studien entstehende Wissen ist nicht nur ein Fortschritt im Verständnis der Pathophysiologie jeder einzelnen Erkrankung. Es liefert auch

fundamentales Wissen für die Entwicklung von Medikamenten (Nelson et al., 2015) und bietet eine Grundlage für personalisierte Medizin. Ein Beispiel hierfür ist eine Mutation im *IL28B*-Gen bei Hepatitis-C-Patienten, die mit einer deutlich höheren therapieinduzierten Virus-Clearance verbunden ist und so zu Unterschieden im Therapieansprechen führt (Thomas et al., 2009). Der Nachweis genetischer Varianten im klinischen Kontext kann demnach sogar therapieentscheidend sein und einen großen Beitrag bei der Behandlung von Patienten leisten.

1.4 Ziel dieser Arbeit

COVID-19 ist charakterisiert durch eine ausgeprägte Variabilität der klinischen Verläufe. Das Spektrum reicht von asymptomatischen (Buitrago-Garcia et al., 2020) bis hin zu letalen Verläufen (Richardson et al., 2020). Ein Teil dieser schweren Verläufe lässt sich durch bekannte Risikofaktoren bei betroffenen Patienten erklären (Docherty et al., 2020). Berichte über junge Patienten ohne relevante Vorerkrankungen mit schwerem Symptomverlauf (van der Made et al., 2020) machen jedoch deutlich, dass diese Faktoren allein keine ausreichende Erklärung bieten. Auch Unterschiede in der Suszeptibilität (Shelton et al., 2021), also der individuellen Anfälligkeit, sich mit SARS-CoV-2 zu infizieren, stellen die Frage nach weiteren Faktoren, die zur Individualität von Infektionsabläufen beitragen. Bereits zu Beginn des 20. Jahrhundert gab es Hinweise für den bedeutenden Einfluss genetischer Wirtsfaktoren auf Infektionserkrankungen, die durch zahlreiche Studien im Laufe des Jahrhunderts bis heute bestätigt wurden (Huang et al., 1996; Thorven et al., 2005). Diese Studien unterstreichen die immense Bedeutung genetischer Faktoren auf die Variabilität von Infekten. Doch zum Zeitpunkt der hier durchgeführten Arbeit, beginnend im April 2020, war in Bezug auf COVID-19 noch nichts Substantielles über die dieser Infektionskrankheit zugrunde liegenden Genetik bekannt. Diese Arbeit widmet sich der Frage nach dem Einfluss genetischer Wirtsfaktoren auf die Infektionswahrscheinlichkeit mit SARS-CoV-2 und den klinischen Verlauf von COVID-19. Ziel der Arbeit ist es dabei, ein Kollektiv mit COVID-19-Fällen unterschiedlicher, klinischer Schweregrade und nicht-infizierter Kontrollprobanden zur Sammlung phäno- und genotypischer Daten zusammenzustellen. Hierfür wurde am Institut für Humangenetik im April 2020 die Bonner Studie zur COVID-Genetik (BoSCO) etabliert. Diese umfasst auf

phänotypischer Ebene (i) die populationsbasierte Rekrutierung von Infizierten und ihren Haushaltsangehörigen und (ii) die Zusammenarbeit mit weiteren Universitätskliniken zum Einschluss hospitalisierter Patienten. Aus Speichel- oder Blutproben wird DNA isoliert, die anschließend mittels systematischer Technologien auf genetische Varianten untersucht und statistisch ausgewertet werden mit dem Ziel, assoziierte Risikofaktoren des Wirts zu identifizieren. Aufgrund der Notwendigkeit sehr großer Probandenkollektive für multifaktorielle Erkrankungen werden die Analysen derart gestaltet, dass eine Integration in nationale und internationale Konsortien möglich ist. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sollen das Verständnis der biologischen Hintergründe einer SARS-CoV-2-Infektion und COVID-19-Erkrankung fördern, sowie die Entwicklung neuer oder Selektion bereits bekannter Medikamente (engl. *drug repurposing*) zur Therapie von COVID-19 vorantreiben. Ebenso können die Ergebnisse dazu beitragen, Patienten mit einem besonders hohen Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf frühzeitig zu erkennen und so eine an den Patienten angepasste Therapie im Rahmen personalisierter Medizin zu ermöglichen.

2. Material und Methoden

2.1 Beschreibung des Studienaufbaus

Der Studienplan der Bonner Studie zur COVID-Genetik (BoSCO) wurde der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Bonn vorgelegt und von dieser am 29.04.2020 bewilligt (n°171/20). Die ärztliche Leitung des Projekts obliegt Prof. Markus Nöthen, die wissenschaftliche Leitung und Projektkoordination erfolgte durch Dr. Kerstin Ludwig (beide Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Bonn).

Bei der BoSCO-Studie handelt es sich um eine retrospektive Fallsammlung mit zwei Rekrutierungsarmen, die sich in der Durchführung voneinander unterscheiden. Die Rekrutierung des einen Arms erfolgte populationsbasiert (BoSCO) durch Aufrufe in Medien. Der andere Arm umfasst Probeneinsendungen durch Kooperationen mit deutschen Universitätskliniken; diese Proben werden gemeinsam mit den BoSCO-Proben als „BoSCO-extended“-Kohorte untersucht. Das Probandenkollektiv ist in internationale Forschungskonsortien integriert, die im Rahmen der COVID-19-Pandemie entstanden sind. Die BoSCO-Studie ist zum einen Teil der COVID-19 *Host Genetics Initiative*

(<https://www.covid19hg.org/>), einem internationalen Netzwerk, welches sich die Erforschung der Wirtsgenetik in Bezug auf COVID-19 zum Ziel gesetzt hat (The COVID-19 Host Genetics Initiative, 2020). Diese wurde im März 2020 von Andrea Ganna und Mark Daly vom *Institute for Molecular Medicine Finland* und dem *Broad Institute of MIT and Harvard* gegründet. Zum anderen sind aus der HGI zusätzliche Forschungsprojekte entstanden, die sich auf die Erforschung weiterer Fragestellungen fokussiert haben. So soll hier zum Beispiel ein Projekt genannt sein, in dem der Zusammenhang genetischer Risikofaktoren mit klinischen Parametern wie z. B. Mortalität untersucht wurde (Nakanishi et al., 2021). Des Weiteren ist das Probandenkollektiv der BoSCO-Studie auch Teil der Deutschen COVID-19 OMICS Initiative (DeCOI) (<https://decoi.eu/>).

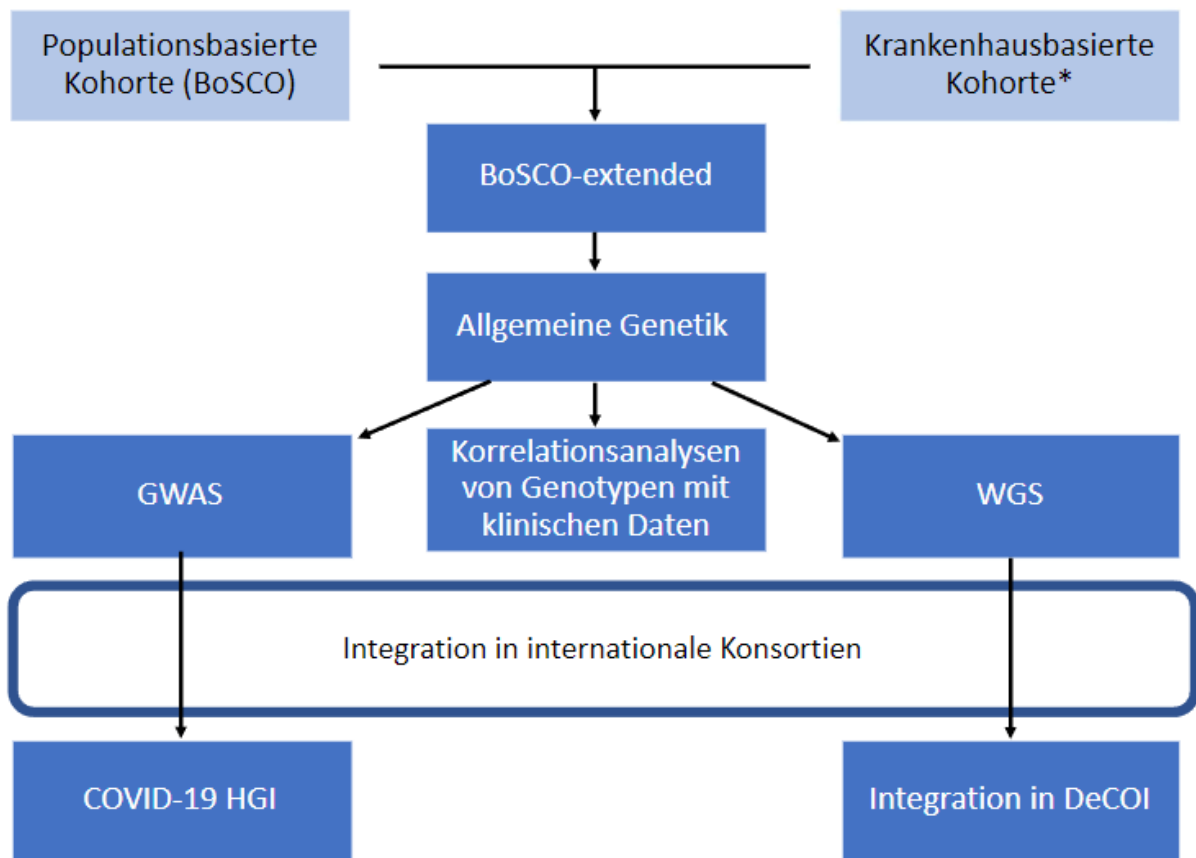


Abb. 2: Konzept der BoSCO-Studie

Helle Felder kennzeichnen die Projekte mit Beteiligung der Autorin der vorliegenden Arbeit. *Die krankenhausbasierte Kohorte besteht aus Probanden externer Studien.

2.2 Rekrutierung

2.2.1 Populationsbasierte Rekrutierung

Die Rekrutierung von Probanden aus der Population fand durch Aufrufe in lokalen Zeitungen, die Homepage des UKB, sowie durch soziale Netzwerke, Mundpropaganda und die Verteilung von Flyern statt.

a) Teilnahmeablauf

Interessierte Personen konnten sich über das Kontaktformular der Studienwebsite, per Mail oder telefonisch in der Studienzentrale melden und erhielten dann alle notwendigen Unterlagen per Mail oder Post. Diese umfassten einen 12-seitigen Fragebogen, die Einwilligungserklärung, eine Entbindung der ärztlichen Schweigepflicht für Patienten, die im Rahmen ihrer Infektion einen Arzt aufgesucht hatten, sowie ein Informationsblatt zum Studienablauf. Ein vorfrankierter Rücksendeumschlag lag den Unterlagen bei. Die Aufklärung über die Studie sowie die Selektion basierend auf den Einschlusskriterien erfolgte dann schriftlich per Mail oder, wenn gewünscht, mündlich am Telefon durch einen Studienmitarbeiter. Nach Eingang der schriftlichen Einwilligungserklärung erhielten die Probanden ein Kit zur selbstständigen Entnahme der Speichelprobe (Oragene®•DNA (OG-500)) mit einem verkodierten und pseudonymisierten Röhrchen, welches nach erfolgter Speichelprobenentnahme an die Studienzentrale zurückgesendet wurde. Sobald alle erforderlichen Unterlagen in der Studienzentrale vorlagen (inklusive unterschriebener Einverständniserklärung, ausgefülltem Fragebogen und abgegebener Speichelprobe), war die Rekrutierung abgeschlossen.

b) Index-Probanden und Haushalt

Für jeden Haushalt wurde eine Indexperson bestimmt. Diese musste nachweislich mit SARS-CoV-2 infiziert sein, dabei war der Zeitpunkt der Infektion unerheblich. Bei mehreren infizierten bzw. postinfektiösen Haushaltsmitgliedern wurde die Person ausgewählt, die sich als erstes für eine Teilnahme in der Studienzentrale gemeldet hatte. Jedem Haushalt wurde eine Haushaltsnummer zugeordnet und jeder Proband, unabhängig seines Infektionsstatus, erhielt eine eigene alpha-numerische Studien-Identifikationsnummer. So wurde eine Pseudonymisierung der Probanden sichergestellt.

c) Fragebogen

Der Fragebogen wurde inhaltlich an die COVID-19 HGI angepasst. Dort hatten sich internationale Gruppen mit den Fragen befasst und in verschiedenen Sprachen angefertigt. Zum Zeitpunkt der Erstellung des Fragebogens war nur wenig zu SARS-CoV-2 und COVID-19 bekannt. Aus diesem Grund wurde der Fragebogen im Verlauf der Pandemie regelmäßig aktualisiert. Thematisch lässt sich der Fragebogen in acht Abschnitte einteilen. Um alle auftretenden Symptome mit einzubeziehen, wurde ein Intervall von drei Wochen vom Zeitpunkt des positiven Testergebnisses bis zum Ausfüllen des Fragebogens vorausgesetzt. Der Fragebogen umfasst folgende Abschnitte:

1. Allgemeine Angaben
2. Informationen zur Exposition
3. Angaben zu Einfluss- oder Risikofaktoren
4. Angaben zu bestehenden (Vor-)Erkrankungen
5. Informationen zum Verlauf der COVID-19-Erkrankung
6. Medikamente/ Behandlung
7. Informationen zum Krankenhausaufenthalt
8. Angaben zu Laborergebnissen.

Der erste Abschnitt diente der Erhebung personenbezogener Informationen der Probanden. Diese umfassten den Infektionsstatus sowie demographische Angaben in Form von offenen und *Multiple-Choice*-Fragen.

Die Fragen zur Exposition mit SARS-CoV-2 im zweiten Teil dienten der Identifizierung von Unterschieden im Ausmaß des Kontakts zu infizierten Personen sowie des Ansteckungsrisikos durch den Beruf und Auslandsaufenthalte, die bis zu 14 Tagen vor Infektion mit SARS-CoV-2 stattgefunden hatten. Die Beantwortung dieser Fragen ermöglichte eine erste Einschätzung, inwiefern interindividuelle Unterschiede zwischen Exposition mit SARS-CoV-2 und tatsächlich eingetretener Infektion bei den einzelnen Probanden jeweils miteinander korrelieren.

Der dritte Abschnitt beinhaltete die Erhebung von potenziellen Einfluss- und Risikofaktoren auf das Infektionsrisiko mit SARS-CoV-2 und den Verlauf bei COVID-19. Diese umfassten unter anderem den Raucherstatus sowie die Blutgruppe. Diese Informationen wurden auf Grundlage bereits zu Beginn der Pandemie veröffentlichter Studien ausgewählt und erhoben. So gab es bereits im März 2020 eine Veröffentlichung,

die einen Zusammenhang zwischen schweren Verläufen und Nikotinabusus zeigte (Vardavas und Nikitara, 2020). Ebenso zeigten früh entstandene Publikationen den Zusammenhang zwischen den Blutgruppen und der Wahrscheinlichkeit sich mit SARS-CoV-2 zu infizieren oder einen schweren Verlauf zu erleiden (Zietz et al., 2020). Im Verlauf der Studie wurde außerdem die Ermittlung des Impfstatus hinzugefügt. Bei den in dieser Arbeit untersuchten Probanden wurde der Impfstatus nicht erhoben, da zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch keine zugelassenen Impfstoffe zur Verfügung standen.

Angaben zu bestehenden Erkrankungen im vierten Abschnitt umfassten Vorerkrankungen des Immunsystems, der Atemwege, des Urogenitaltrakts und Herz-Kreislauf-Systems, sowie neurologische Vorerkrankungen und dienten der Einschätzung der vorbestehenden Erkrankungen mit potenziellem Einfluss auf den Krankheitsverlauf. Die Erhebung dieser Daten basierte ebenfalls auf früh in der Pandemie veröffentlichten Fallserien, die zeigten, dass Patienten mit schweren COVID-19-Verläufen besonders häufig Vorerkrankungen, darunter insbesondere arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus (Williamson et al), aufwiesen (Grasselli et al., 2020),

Die Fragen zum Verlauf von COVID-19, sowie zum Krankenhausaufenthalt – sofern stattgefunden – dienten der Einteilung der Krankheitsverläufe in verschiedene Schweregrade und befinden sich im fünften und siebten Abschnitt. Basierend auf dem fünften Abschnitt erfolgte die Einteilung der Probanden mit leicht- bis mittelgradigen Krankheitsverläufen. Der siebte Abschnitt wurde ausschließlich von stationär behandelten Probanden ausgefüllt. Dieser beinhaltete Fragen zur respiratorischen Unterstützung und aufgetretenen Komplikationen im Rahmen der Hospitalisierung.

Im sechsten Abschnitt wurde die Einnahme von Medikamenten zwei Wochen vor bis vier Wochen nach Infektion in Form von *Multiple-Choice*- und offenen Fragen abgefragt.

Der achte Abschnitt erfasste potenziell vorhandene Laborergebnisse und war so vor allem für Probanden des krankenhausbasierten Arms von Relevanz, da nur wenige populationsbasierte Probanden eine laboranalytische Untersuchung erhalten hatten.

2.2.2 Krankenhausbasierte Rekrutierung

Über das Institut für Humangenetik wurden Ärzte aus kooperierenden Kliniken über die Studie informiert und um Unterstützung bei der Rekrutierung von Patienten mit COVID-

19 gebeten. Der daraus entstandene Datensatz basierte somit auf hospitalisierten Probanden externer Studien. Die Probanden wurden unabhängig von der BoSCO-Studie in den jeweils eigenen Studien nach den jeweiligen individuellen Vorgaben rekrutiert. Dem BoSCO-Studienteam wurden dann DNA-Proben sowie phänotypische Informationen, wie z. B. zum Schweregrad der Erkrankung, Alter, sowie Geschlecht, zur Verfügung gestellt. So konnte das Probandenspektrum der BoSCO-Studie um schwere COVID-19-Fälle erweitert werden und so eine essenzielle Grundlage für die sich anschließenden genetischen Untersuchungen geschaffen werden.

2.2.3 Klinische Einteilung des Krankheitsverlaufs

Basierend auf der Schweregrad-Klassifikation der WHO (engl. *WHO clinical progression scale*) (Marshall et al., 2020), wurden die Probanden beider Kohorten anhand ihres klinischen COVID-19-Verlaufs gemäß der WHO-Klassen von 0 bis 10 eingeteilt (siehe Tab. 1). Die Klassifikation gliedert sich in fünf Gruppen und unterscheidet zwischen nicht-infizierten Personen (WHO 0), milden (WHO 1-3), moderaten bzw. stationären (WHO 4 und 5) und schweren (WHO 6-9), sowie letalen Verläufen (WHO 10). Die Klassifizierung übernahmen wir für die BoSCO-Studie und passten sie entsprechend unserem Fragebogen an. So erfolgte die Differenzierung zwischen WHO-Score 2 und 3 anhand der Anzahl der im Rahmen von COVID-19 aufgetretenen Symptome. Probanden, bei denen ≥ 4 der ersten 8 Symptome im 5. Abschnitt auftraten, die aufgrund der Schwere ihres Verlaufs einen Arzt aufgesucht oder $\geq 39^\circ$ Körpertemperatur hatten, wurden dann als WHO 3 und Probanden, auf die das nicht zutraf, als WHO 2 klassifiziert.

Tab. 1: Klinische Progressionsskala der WHO

ECMO= extrakorporale Membranoxygenierung (engl. *extracorporeal membrane oxygenation*), FiO_2 =Anteil des eingeatmeten Sauerstoffs (engl. *fraction of inspired oxygen*), NIV= nicht-invasive Beatmung (engl. *non-invasive ventilation*), pO_2 = Sauerstoffpartialdruck (engl. *partial pressure of oxygen*), SpO_2 = Sauerstoffsättigung (engl. *oxygen saturation*). Die Abbildung ist eine eigene Darstellung nach Marshall et al. (2020), mit Genehmigung durch Elsevier und den Copyright Clearance Center (Lizenznummer: 5693541361048).

Patientenzustand	Beschreibung	Score
Nicht infiziert	keine virale RNA detektiert	0
Ambulant; milde Erkrankung	asymptomatisch; virale RNA detektiert	1
	symptomatisch; selbstständig	2
	symptomatisch; auf Unterstützung angewiesen	3
Hospitalisiert; moderat erkrankt	keine Sauerstofftherapie	4
	Sauerstofftherapie (Maske oder Nasenbrille)	5
Hospitalisiert; schwer erkrankt	Sauerstoff mit <i>NIV</i> oder <i>high flow</i>	6
	Intubation und mechanische Beatmung; $pO_2/FiO_2 \geq 150$ oder $SpO_2/FiO_2 \geq 200$	7
	Mechanische Beatmung $pO_2/FiO_2 < 150$ ($SpO_2/FiO_2 < 200$) oder Vasopressoren	8
	Mechanische Beatmung $pO_2/FiO_2 < 150$ und Vasopressoren, Dialyse oder ECMO	9
Tot	Tod	10

2.3 Kohorten

2.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Rekrutierung der Probanden für die BoSCO-Studie, d.h. dem populationsbasierten Arm. Hierfür wurden im Studienplan folgende Einschlusskriterien festgelegt:

1. Eine Infektion mit SARS-CoV-2, nachgewiesen durch einen positiven PCR-Test aus einem Rachen-, Nasen- oder Mundabstrich oder serologische Untersuchungen
2. Angehörige des Haushalts der o.g. Personengruppe unabhängig von ihrem Infektionsstatus
3. Mindestalter von 18 Jahren
4. Schriftliche Einwilligung zur Teilnahme.

Der Rekrutierung ging keine Selektion bezüglich Herkunft, Geschlecht, Vorerkrankungen, Alter oder ähnlicher Faktoren voraus.

Als Ausschlusskriterien für eine Studienteilnahme galten:

1. Fehlende Einwilligungsfähigkeit zur Teilnahme an der Untersuchung
2. Alter < 18 Jahre.

2.3.2 Einwilligungserklärung

Als Teilnahmevoraussetzung galt die schriftliche Einwilligung des Probanden, nach schriftlicher und, bei Bedarf, mündlicher Aufklärung über die Studie. Die Aspekte der Studiendurchführung und Datensammlung wurden in einer umfangreichen Patienteninformation erläutert. Durch die signierte Einwilligungserklärung wurde die erfolgte Aufklärung des Probanden durch die Studienzentrale bestätigt. Die Teilnehmenden erhielten jeweils zwei Versionen der Einwilligungserklärung. Eine wurde an die Studienzentrale zurückgeschickt, die andere diente dem Eigenbedarf.

2.3.3 Datenlage für die vorliegende Dissertation

Die populationsbasierte Kohorte umfasste zum Zeitpunkt dieser Arbeit insgesamt 268 Probanden, die sich im Zeitraum vom 17. April 2020 bis zum 17. Februar 2021 mit SARS-CoV-2 infiziert hatten, sowie deren Haushaltsangehörige. Insgesamt wurden 169 Haushalte rekrutiert. Von den 268 Probanden, hatten 214 eine nachgewiesene Infektion mit SARS-CoV-2. Für die anderen 54 Probanden lag entweder kein Test oder ein negatives Testergebnis vor.

2.3.4 Krankenhausbasiertes Probandenkollektiv

Die krankenhausbasierte Kohorte umfasste insgesamt 686 hospitalisierte Probanden aus den Universitätskliniken in Düsseldorf, Aachen, Köln, Essen, Saarbrücken und Hannover. Zusammen mit 162 BoSCO-Probanden, die bis zum Zeitpunkt der ersten genetischen Untersuchungen rekrutiert worden waren, wurden diese Daten erstmals in das *data freeze 4* der *Host Genetics Initiative* integriert (siehe Abschnitt 2.5.1).

Tab. 2: Probanden der krankenhausbasierten Kohorte eingeteilt nach Kliniken

Universitätsklinikum	Studiename	Studienleitung	Probandenanzahl (absolut)
Aachen	COVAS	Prof. Ingo Kurth	65
Düsseldorf	COVID-19 UKD Biobank	Prof. Verena Keitel-Anselmino	66
Duisburg/ Essen	COVES	Prof. Thorsten Brenner	42
Köln	Recovery Kohorte (ReCOV)	Dr. Clara Lehmann	428
Hannover	COVID-19 MWK Biobank	Prof. Thomas Illig	49
Saarbrücken	CORSAAR	Prof. Robert Bals	36

2.4 Genetische Untersuchungen

Zur Aufklärung genetischer Faktoren, die zu COVID-19 beitragen, wurden in dieser Arbeit genomweite Untersuchungen häufiger Varianten durchgeführt. Dies erfolgte mittels systematischer Bestimmung von Genotypen aller Probanden der BoSCO-extended-Kohorte und dann dem Abgleich von Allelfrequenzen zwischen verschiedenen stark betroffenen Gruppen. Die Definition der Analysen erfolgte anhand des Analyseplans der COVID-19 HGI, um eine spätere Integration der Daten in Metaanalysen zu ermöglichen.

a) Genotypisierung

Die DNA der Probanden wurde aus Speichel (populationsbasierte Kohorte) bzw. Blut (krankenhausbasierte Kohorte) durch Standardverfahren extrahiert. Die Genotypisierung wurde mit dem Illumina GSA v3.0 Array in der Genomics-Abteilung des *Instituts für Humangenetik* in Bonn, Deutschland, durchgeführt. Die Version 3 des GSA-Arrays beinhaltet über 650 000 SNP-Assays und schließt multiethnische Inhalte, Varianten mit bereits bekannten Krankheitsassoziationen, Qualitätskontrollmarker und die wichtigsten Pharmakogenomik-Varianten mit ein. Die Inhalte basieren unter anderem auf den PharmGKB-, ClinVar-, NHGRI- und ExAC-Datenbanken. Außerdem umfasst der Array die aktuellen Varianten der ACMG 59-Gene (Illumina, 2023).

b) Qualitätskontrolle

Die Qualitätskontrolle erfolgte durch Frau Julia Schröder (Institut für Humangenetik der Universität Bonn), basierend auf dem HGI-Analyseplan und der Ricopili-Pipeline (Lam et al., 2020). Zur Erhöhung der Datenqualität wurden SNPs entfernt, die eine Erkennungsrate (engl. *call rate* (CR)) $< 95\%$ hatten. Es wurden außerdem Varianten entfernt, die nicht im Hardy-Weinberg-Gleichgewicht lagen (engl. *Hardy-Weinberg equilibrium* (HWE)), sowie Varianten mit einem übermäßig hohen Anteil fehlender Genotypen (engl. *missingness*) aussortiert. Proben wurden nicht verwendet, wenn sie i) eine CR $< 98\%$ aufwiesen oder ii) das Geschlecht nicht mit den Phänotyp-Informationen übereinstimmte. Außerdem wurden anhand einer Hauptkomponentenanalyse (engl. *principal component analysis* (PCA)) die Bevölkerungsschichtung bewertet und „ethnische Ausreißer“ (Proben, deren genetische Herkunft sich vom Großteil der restlichen Genotyp-Daten unterscheiden) ausgeschlossen. Zudem wurden Proben mit enger, genetischer Verwandtschaft, sowie Duplikate ausgeschlossen.

c) Imputation

Für die Imputation (statistische Ableitung von Genotypen, die nicht direkt genotypisiert wurden) (Scheet und Stephens, 2006) wurde das Imputations-Panel HRC r.1.1 (2016) verwendet, welches u.a. *1000 genome* v3 und andere Kohorten beinhaltet. Die Imputation wurde mit dem *Michigan imputation server* durchgeführt. Als Ergebnisse erhält man dann Wahrscheinlichkeiten für Genotypen, nicht die endgültigen Genotypen (Lam et al., 2020).

2.5 Integration in die internationale Initiative

2.5.1 Host Genetics Initiative (HGI)

a) Metaanalysen

Die genetischen Untersuchungen der BoSCO-Studie fanden basierend auf dem HGI-Analyseplan statt. Dieser bestand aus drei Hauptanalysen, zu denen die einzelnen Studien ihre zusammengefassten Statistiken beitragen konnten. Anschließend wurden die Ergebnisse der einzelnen Studien von der Initiative metaanalysiert. Die Metaanalyse der HGI umfasste genetische Daten von 49 562 Fällen und 2 Millionen Kontrollen aus 46 verschiedenen Studien 19 verschiedener Länder. Das Kollektiv war durch Probanden mit

genetischer Herkunft aus Europa, Afrika, dem mittleren Osten, Südostasien und Probanden gemischt amerikanischer Herkunft vertreten. Die HGI führte mehrere Fall-Kontroll-Metaanalysen durch. Diese wurden basierend auf vorher definierten Phänotypen in drei Kategorien unterteilt (The Host Genetics Initiative, 2021). Die Einteilung der Probanden in die verschiedenen COVID-19-Phänotypen wurde wie folgt durchgeführt:

1. Kritisch erkrankte Fälle: hospitalisierte Probanden, die durch COVID-19 entweder eine Form der Atemunterstützung erhielten oder starben
2. Moderat bis schwer erkrankte Fälle: Probanden, die aufgrund ihrer COVID-19-Symptomatik stationär aufgenommen wurden
3. Infizierte Fälle: Probanden mit einer SARS-CoV-2-Infektion, unabhängig von der Symptomentwicklung (Infektionsnachweis durch ein Labor, die elektronische Gesundheitsakte, klinisch, anhand der ICD-Kodierung oder Selbstdokumentation (z. B. mittels Fragebogen)).

Als Kontrollen in der HGI-Metaanalyse dienten zur genetischen Herkunft passende, populations-basierte Kohorten. Zum *data freeze 5* trugen insgesamt 16 Studien Daten von kritisch Erkrankten, 29 Studien Daten hospitalisierter Fälle und 44 Studien Daten von Probanden mit bestätigter Infektion bei (The Host Genetics Initiative, 2021). Für die Studien gab es einen Analyseplan der HGI, in dem die verschiedenen Phänotypen, Kontrollen und Analysegruppen festgelegt wurden, zu denen unter anderem Folgende gehörten: i) Analyse A (Fälle: kritisch Erkrankte, Kontrollen: (A1) laborbestätigte Infektion ohne Hospitalisierung innerhalb von 21 Tagen nach Testung bzw. (A2) alle, die kein Fall sind), ii) Analyse B (Fälle: moderat bis schwer erkrankt, Kontrollen: (B1) laborbestätigte Infektion ohne Hospitalisierung innerhalb von 21 Tagen nach Testung bzw. (B2) alle, die kein Fall sind, bzw. (B3) laborbestätigte Infektion oder nach eigenen Angaben ohne Hospitalisierung), iii) Analyse C (Fälle: Infizierte, Kontrollen: (C1) negativer Infektionsstatus, laborbestätigt oder nach eigenen Angaben bzw. (C2) alle, die kein Fall sind) (The Host Genetics Initiative, 2021). Die BoSCO-Studie trug insgesamt 212 im Rahmen von COVID-19 hospitalisierte Probanden und 512 Kontrollen zu der B2-Analyse des *freeze 5* bei. Die Genotypisierung, Qualitätsproben sowie Datenimputation und -analyse führten die Studien nach den Empfehlungen des HGI-Konsortiums (www.covid19hg.org) selbstständig durch.

b) Datenverfügbarkeit

Die Ergebnisse der GWAS-Metaanalysen der COVID-19 HGI sind auf <https://www.covid19hg.org/results/> verfügbar. Die HGI veröffentlicht regelmäßig neue Daten. Die in dieser Arbeit erläuterten Ergebnisse basieren auf den *freeze 5* Daten aus der ersten Veröffentlichung in der Fachzeitschrift *Nature* unter dem Titel *Mapping the human genetic architecture of COVID-19 (The Host Genetics Initiative, 2021)*. Der Artikel wurde am 8. Juli 2021 erstmals online veröffentlicht und im Dezember 2021 gedruckt.

2.5.2 Altersabhängiger Einfluss der stärksten genetischen Risikofaktoren für COVID-19 auf Schweregrad des Verlaufs und Mortalität

Innerhalb der COVID-19 HGI war die BoSCO-Studie Teil einer Arbeitsgruppe, die sich aus an der HGI teilnehmenden Studien zusammensetzte. Ziel war es, ein besseres Verständnis der biologischen Mechanismen hinter den risikoassoziierten Signalen auf Chromosom 3 zu erlangen. Das Projekt fokussierte sich auf den Einfluss der stärksten Assoziation aus der GWAS-Metaanalyse der HGI auf Mortalität, COVID-19 assoziierte Komplikationen und Laborwerte sowie den Einfluss des Alters auf die genetischen Risikofaktoren. Die in dieser Arbeit erläuterten Methoden und Ergebnisse basieren auf der Veröffentlichung in der Fachzeitschrift *The Journal of Clinical Investigation* unter dem Titel *Age-dependent impact of the major common genetic risk factor for COVID-19 on severity and mortality*, veröffentlicht am 1. Oktober 2021 (Nakanishi et al., 2021).

a) Probandenkollektiv

Insgesamt wurden 13 888 Probanden (davon 7 185 hospitalisiert) aus 17 Studien, neun verschiedener Länder, die zwischen dem 5. Februar 2020 bis zum 7. Januar 2021 an COVID-19 erkrankt waren, analysiert. Die Daten dieser Studien bauen auf der Rekrutierung hospitalisierter Patienten sowie einer populations-basierten Biobank auf. Die Datensammlung aller Studien erfolgte anhand eines standardisierten Datenkatalogs am *Institute for Molecular Medicine Finland* (Nakanishi et al., 2021). Die BoSCO-Studie trug Probanden aus dem Krankenhausrekrutierungsarm, für die ausreichende Phänotyp- als auch Genotypinformationen vorlagen, zu dieser Analyse bei. Insgesamt konnten für 119 COVID-19 Patienten die erforderlichen, klinischen Phänotypen zusammengestellt und in das für die Analysen erforderliche Datenformat überführt werden.

b) Genotypisierung und altersabhängige Analysen

Als repräsentativer SNP (engl. *tag SNP*) für Chromosom 3 wurde rs10490770 gewählt, der in der HGI-Metaanalyse die stärkste Assoziation mit dem Hospitalisierungsrisiko bei COVID-19 zeigte. Die individuellen Genotyp-Informationen für den SNP wurden aus den schon bestehenden Genotyp-Daten extrahiert. Es wurde zunächst die Korrelation zwischen dem Genotyp und den verschiedenen Phänotypen (wie z. B. Mortalität und Schweregrad von COVID-19) bei allen Probanden untersucht. Anschließend wurden die Probanden in zwei Altersgruppen (≤ 60 versus > 60 Jahre) eingeteilt, um so zu analysieren, welchen Einfluss das Alter auf den Effekt des genetischen Risikofaktors hat (Nakanishi et al., 2021). Das Ziel dahinter war zu untersuchen, ob der Effekt des Genotyps stärker ist, wenn der stärkste nicht-genetische Risikofaktor, das Alter, ausgeschlossen wird. Der Grenzwert von 60 Jahren wurde gewählt, da ab diesem Alter die CFR erheblich ansteigt (Institut national de santé publique du Québec, 2023).

c) Statistische Analysen

Um die Assoziation zwischen rs10490770 und verschiedenen klinischen Phänotypen zu untersuchen, wurden basierend auf der Tatsache, dass C das Risikoallel ist, Probanden mit CC- und TC-Genotyp als Träger definiert. Nicht-Träger waren entsprechend Probanden mit TT-Genotyp. Jede Herkunftsgruppe wurde separat analysiert. Probanden europäischer Herkunft bildeten aufgrund ihrer hohen Anzahl die Hauptanalysegruppe. Als Grundlage für alle Analysen dienten gemischte Modelle (engl. *mixed-effects models*). Diese waren für Alter, Geschlecht und die fünf ersten genetischen Hauptkomponenten (engl. *principal components* (PCs)) als feste Effekte adjustiert. Die Studiengruppen wurden als zufällige Effekte (engl. *random effects*) miteinbezogen (Nakanishi et al., 2021).

d) Assoziation mit Mortalität, Schweregrad und Komplikationen bei COVID-19

Die Überlebensanalyse umfasste 9 699 Probanden. Die Nachuntersuchung begann mit dem Tag der Diagnosestellung. Es wurde sowohl für die Gesamtmortalität als auch für die COVID-19 assoziierte Sterberate die *Hazard Ratio* (HR) abgeschätzt (Nakanishi et al., 2021). Die Assoziation des Risikoallels [C] wurde in Bezug auf i) Schweregrad, ii) Komplikationen und iii) Laborwerte untersucht. Die Probanden wurden in drei COVID-19-Schweregrade eingeteilt: 1) Krankenhausaufenthalt entsprechend WHO ≥ 4 (Kontrollen:

WHO 1-3), 2) Einweisung auf eine Intensivstation (engl. *intensive care unit* (ICU)) (Kontrollen: WHO 1-3) und 3) Tod oder schweres respiratorisches Versagen entsprechend WHO-Score ≥ 6 (Kontrollen: WHO 1-4). Mögliche Komplikationen wurden ebenfalls definiert. Hierzu gehörten unter anderem schweres, respiratorisches Versagen, Leberschädigung sowie kardiovaskuläre Komplikationen. Des Weiteren wurde die Assoziation von rs10490770 mit Laborwerten untersucht, die bereits als klinische Risikofaktoren für schwere Verläufe identifiziert wurden (Nakanishi et al., 2021).

e) Assoziationen mit dem Schweregrad von COVID-19, stratifiziert nach etablierten klinischen Risikofaktoren und Risikovorhersage

Das mit rs10490770 assoziierte Risiko für schwere COVID-19-Verläufe wurde auch mit bereits etablierten Risikofaktoren (Centers for Disease Control and Prevention, 2021) verglichen. Hierzu wurden die Probanden unter anderem nach BMI ($<$ versus ≥ 30 kg/m²), Raucherstatus, Vorerkrankungen, wie Krebs oder chronische Nierenerkrankung, eingeteilt (durch ärztliche Diagnose, ICD-Kodierung, Krankenakte). Dann wurde die Risikoassoziationen von rs10490770 mit den acht klinischen Risikofaktoren verglichen. Die Analyse umfasste 7 983 Probanden (Nakanishi et al., 2021). Um zu verstehen, inwiefern die Vorhersage des Erkrankungsschweregrads verbessert wird, indem man das mit Chromosom 3 assoziierte Risiko zu den anderen acht klinischen Risikofaktoren hinzufügt, wurden multivariable Regressionsanalysen bei den Probanden durchgeführt. Um zu erkennen, ob das Hinzufügen von rs10490770 zu einer Verbesserung der Vorhersage von schweren Verläufen führt, wurde die Fläche unter der Grenzwertoptimierungskurve (engl. *area under receiver operation curve* (AUC)) und die *continuous net reclassification improvement* (NRI) berechnet.

f) Metaanalysen

Die Ergebnisse der Probanden europäischer Herkunft wurden mit den Ergebnissen der Probanden nicht-europäischer Abstammung und zwei externen Kohorten (FinnGen und Columbia University COVID-19 Biobank (CUB)) als zweite Analyse metaanalysiert. Insgesamt umfasste die Analyse 15 064 Probanden mit COVID-19.

3. Ergebnisse

3.1 BoSCO

Im Folgenden werden die Ergebnisse des BoSCO-Kollektivs dargestellt. Diese umfassen die aufbereiteten, klinischen Daten und Phänotyp-Informationen der Probanden, die im Rahmen des populationsbasierten Arms rekrutiert wurden. Zu beachten ist, dass die BoSCO keine repräsentative Kohortenstudie darstellt. Daher sollen die Ergebnisse keine epidemiologischen Aussagen tätigen, sondern lediglich der Darstellung der Phänotyp-Informationen des BoSCO-Probandenkollektivs dienen.

3.1.1 Studienverlauf und -kollektiv

a) Teilnahmeanfragen seit Studienbeginn

Bis zum 28. Februar 2021 gingen insgesamt 263 Teilnahmeanfragen in der Studienzentrale ein. Hiervon wurden 94 Anfragen aufgrund eines späteren Studienausstiegs oder fehlender Studienunterlagen nicht in die vorliegende Arbeit miteinbezogen. Um einen besseren Vergleich zwischen den Monaten herstellen zu können, sind die Teilnahmeanfragen in Abb. 3 bis zum Ende des letzten Monats dargestellt. Die Anzahl der Teilnahmeanfragen erreichte ihren Höhepunkt bereits zu Beginn der Studie, im Mai 2020. Nachdem die Zahl der Interessenten in den Sommermonaten stagnierte, kam es ab Oktober wieder zu einem leichten Anstieg. Der Januar 2021 verzeichnete den insgesamt höchsten Anstieg der Anfragen im Verlauf des Beobachtungszeitraums, mit einer Verdreifachung der Interessenten im Vergleich zu Dezember 2020.

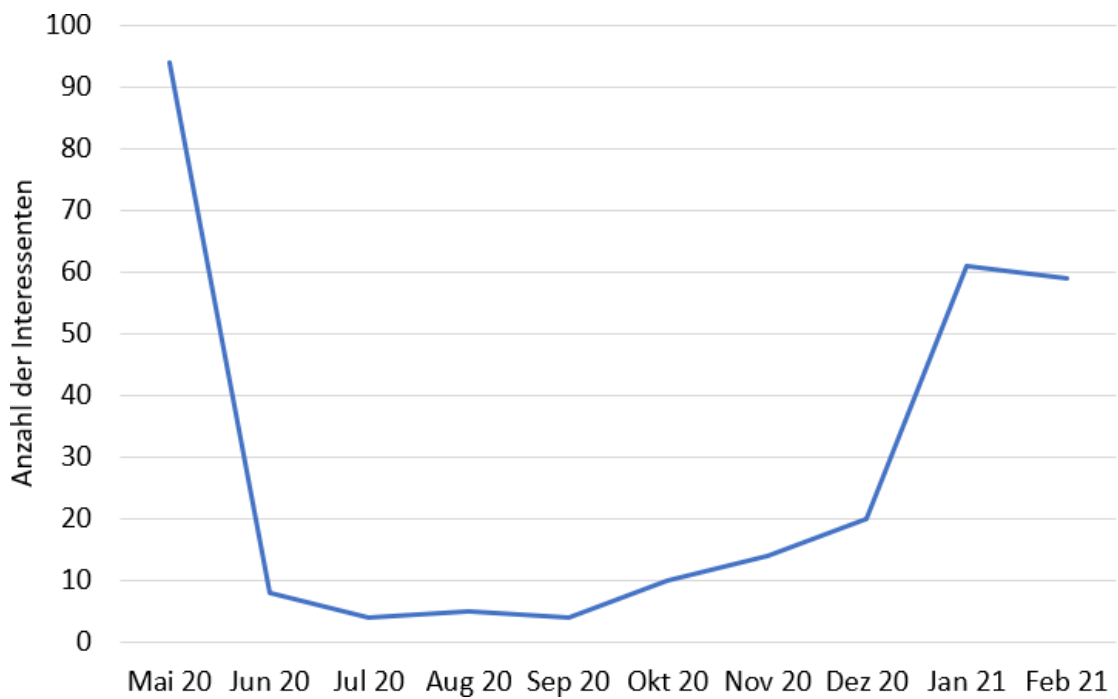


Abb. 3: In der BoSC0-Studienzentrale eingegangene Teilnahmeanfragen

b) Anzahl der Teilnehmenden pro Haushalt

Von den 169 Haushalten dominierten Haushalte mit einem Teilnehmenden ($n=94$), gefolgt von 61 Haushalten mit zwei Teilnehmenden, sechs Haushalten mit drei bzw. vier und zwei Haushalten mit fünf Teilnehmenden (siehe Abb. 4).

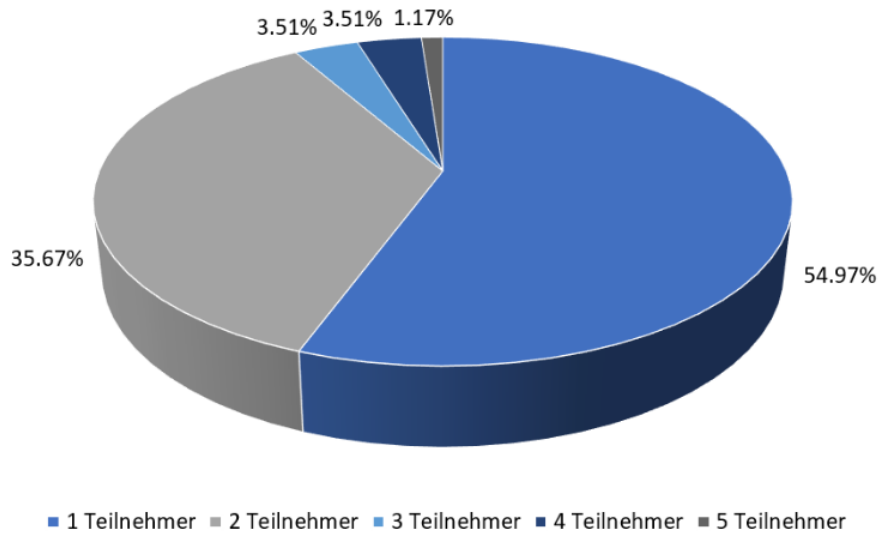


Abb. 4: Anzahl der Teilnehmenden pro Haushalt

3.1.2 Allgemeine Angaben

a) Geschlechterverteilung

Das Probandenkollektiv wurde von Frauen dominiert. Unter den Studienteilnehmenden befanden sich 149 Frauen (55,60 %) und 119 Männer (44,40 %). In Abb. 5 sind die Testergebnisse auf SARS-CoV-2 im Geschlechtervergleich dargestellt. Der Anteil der positiv Getesteten zeigte keine deutlichen Unterschiede zwischen Männern und Frauen. Von den männlichen Probanden waren 94 von 119 (78,99 %) positiv auf SARS-CoV-2 getestet. 25 Männer (21,01 %) wurden negativ oder nicht getestet. Von den Frauen waren 120 (80,54 %) positiv, 29 (19,46 %) nicht oder negativ getestet. Von den 214 positiv getesteten Probanden waren 120 Frauen (56,07 %) und 94 Männer (43,93 %).

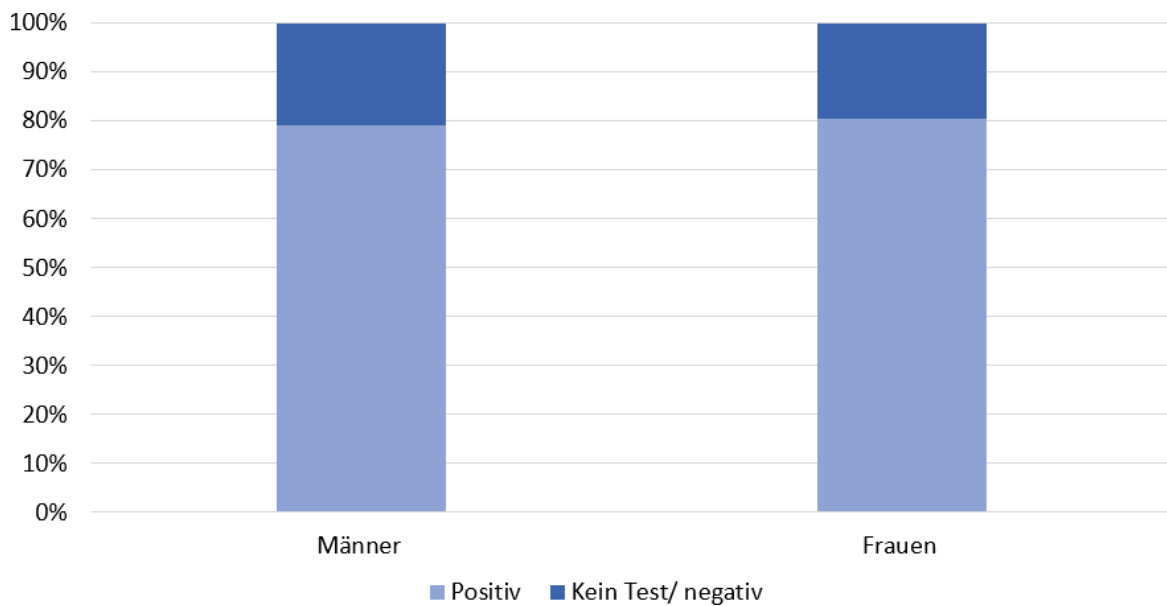


Abb. 5: Testergebnisse im Vergleich zwischen Männern und Frauen

Das Diagramm stellt die Testergebnisse aller 268 Probanden im Vergleich zwischen den Geschlechtern dar.

b) Altersverteilung

Von 266 Probanden mit ausreichenden Phänotyp-Informationen machten 40-59-Jährige den größten Anteil aus ($n=113$; 42,48 %), gefolgt von den 20-39- ($n=86$; 32,33 %) und 60-79-Jährigen ($n=58$; 21,80 %). Acht Teilnehmer waren < 20 (3,01 %) und ein Teilnehmer war ≥ 80 Jahre alt (0,38 %). Das Durchschnittsalter lag bei 46,65 Jahren. Die Altersverteilung der einzelnen WHO-Klassen ist in Abb. 6 dargestellt. Aus Gründen der Übersicht stellt das Diagramm nur WHO 0-5 dar. Insgesamt waren nur drei Teilnehmende mit WHO 6-10 vertreten. Das Diagramm zeigt, dass die jüngeren Teilnehmenden ausschließlich milde Verläufe aufwiesen. So waren < 40 -Jährige nur in den WHO-Klassen 0-3 vertreten. Das Gleiche zeigte sich bei > 80 -Jährigen, die jedoch nur von einer Person repräsentiert wurden (WHO 3). Ein direkter Vergleich ist somit nicht aussagekräftig. Im Vergleich dazu, wurden von allen Teilnehmenden nur 40-79-Jährige im Rahmen von COVID-19 hospitalisiert (WHO ≥ 4). Dabei wurde die Mehrzahl der WHO-Gruppen von 4-10, in denen mindestens eine Person vertreten war, von den 40-59-Jährigen dominiert (WHO 4,5,9). Nicht im Diagramm dargestellt sind die zwei Probanden mit WHO 7, diese waren zum Zeitpunkt der Teilnahme jeweils zwischen 40-59 und 60-79 Jahren alt, sowie

ein Proband mit WHO 9, der zwischen 40-59 Jahren alt war. Bis auf die < 20-Jährigen, bildeten Probanden mit WHO 3 in allen Altersgruppen die Mehrheit.

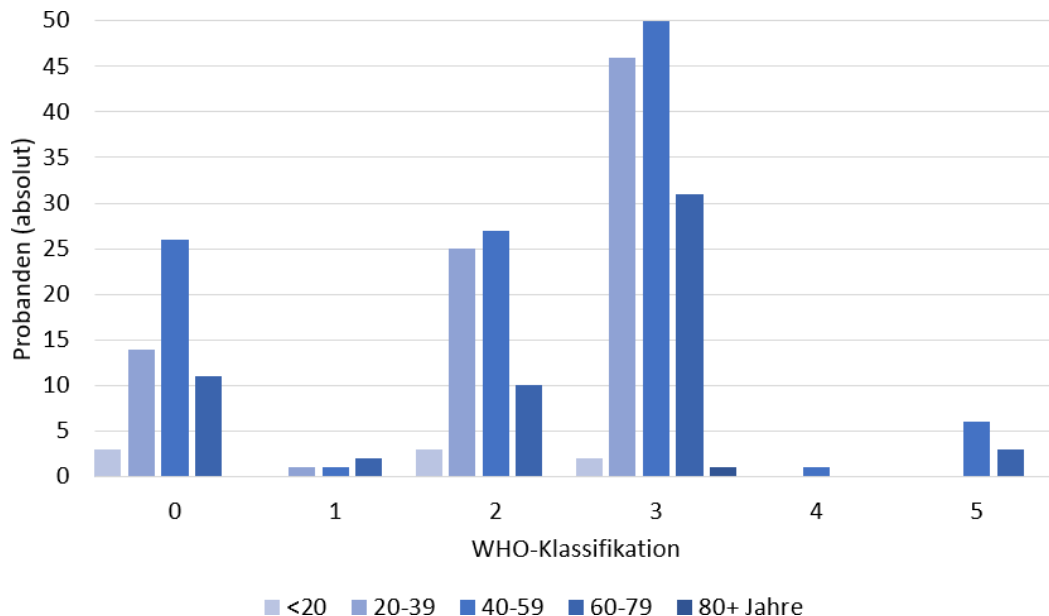


Abb. 6: Altersverteilung in den einzelnen WHO-Klassen

Dargestellt wird die Altersverteilung von 266 Probanden mit ausreichender Datenlage (n=266).

c) Body Mass Index

Einer der relevanten demographischen Risikofaktoren für einen schweren Verlauf ist der Body-Mass-Index (Williamson et al., 2020). Abb. 7 zeigt die Verteilung der BMI-Werte in den einzelnen WHO-Klassen. Das Diagramm macht deutlich, dass Probanden mit milden Verläufen (WHO 1-3) in der Mehrheit einen BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$ aufwiesen. Probanden mit WHO 5 hatten hingegen bereits in 66,67 % einen BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$, wobei alle Probanden mit WHO 7 normalgewichtig waren, der Proband mit WHO 9 hingegen war adipös. Es zeigt sich, dass Probanden mit milden Verläufen (WHO 1-3) in der Mehrzahl normalgewichtig waren, während sich bei Probanden mit schweren bis kritischen Verläufen kein klarer Zusammenhang zeigt. Auch hier muss beachtet werden, dass kein aussagekräftiger Vergleich zwischen den WHO-Klassen gemacht werden kann, aufgrund der unterschiedlich großen Stichprobengrößen der einzelnen Klassen.

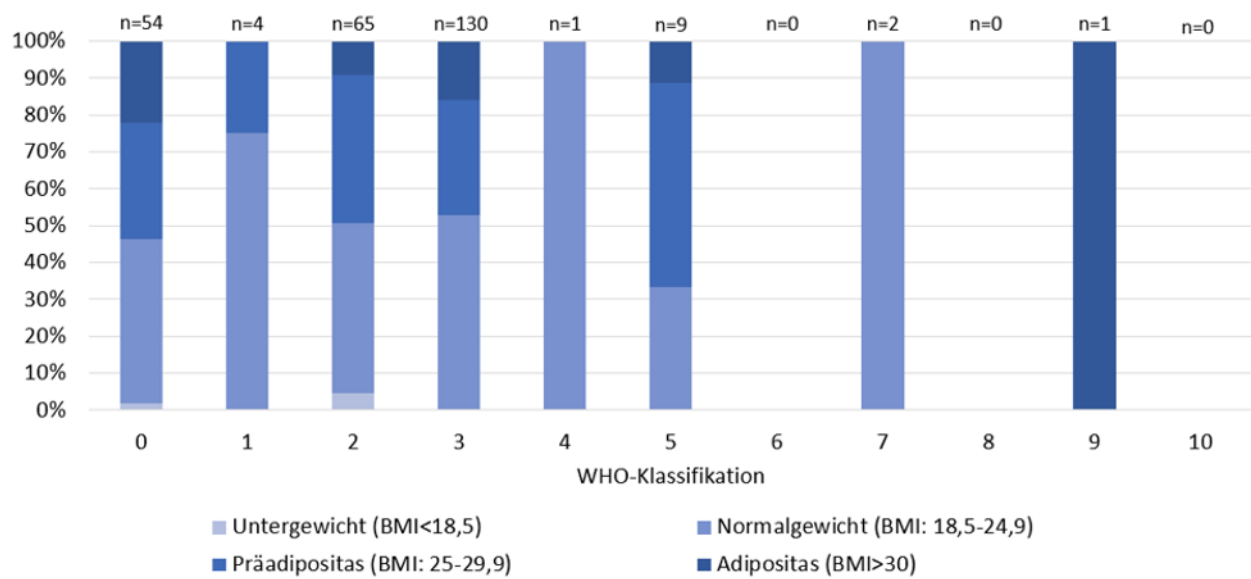


Abb. 7: Verteilung der Probanden anhand der BMI-Werte

Die Einheit für den BMI ist kg/m^2 . Über den Balken ist die Gesamtanzahl der Teilnehmenden in der jeweiligen WHO-Klasse genannt.

3.1.3 Informationen zur Exposition

An der BoSCO nahmen insgesamt 214 Personen mit positiver Testung auf SARS-CoV-2 teil. In Abb. 8 sind die Angaben dieser Probanden zur Virusexposition dargestellt. Der größte Anteil ($n=62$) gab Kontakte im Haushalt oder der Familie an. Hier kann es jedoch aufgrund des Studiendesigns und der Rekrutierung ganzer Familien zu einer Verzerrung gekommen sein. An zweiter Stelle gaben Probanden an, dass eine Exposition mit SARS-CoV-2 nicht bekannt war ($n=58$), gefolgt von Virusexposition an anderen Orten, als den vorgeschlagenen ($n=53$) und an letzter Stelle wurden Virusexpositionen im Beruf genannt ($n=41$).

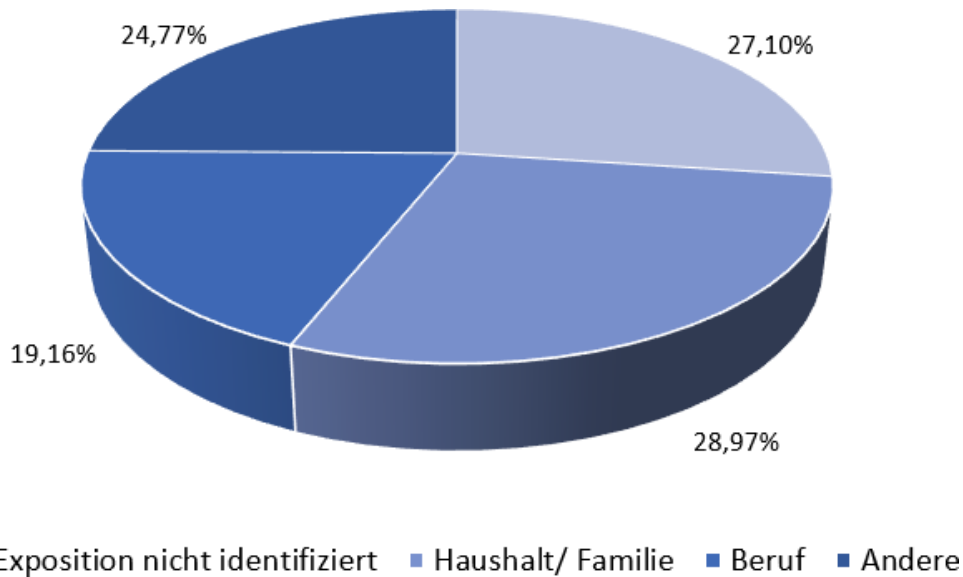


Abb. 8: Virusexposition der mit SARS-CoV-2 infizierten Probanden

Das Diagramm stellt die vor der Infektion mit SARS-CoV-2 stattgefundenene Virusexposition positiv getesteter Probanden (n=214) dar.

3.1.4 Angaben zu Einfluss- und Risikofaktoren

a) Blutgruppenverteilung

Insgesamt machten 154 positiv und 39 negativ/ nicht getestete Probanden eine Angabe zu ihrer Blutgruppe. In beiden Vergleichsgruppen war Blutgruppe A (unter Nicht-Infizierten: n=17 (43,59 %); Infizierte: n=66 (42,86 %)) am häufigsten vertreten, jeweils gefolgt von Blutgruppe 0 (Nicht-Infizierte: n=15 (38,46 %); Infizierte: n= 63 (40,91 %)). Blutgruppe B war in beiden Gruppen an dritter Stelle (Nicht-Infizierte: n=4 (10,26 %); Infizierte: n=20 (12,99 %)) und an letzter Stelle Blutgruppe AB (Nicht-Infizierte: n=3 (7,69 %); Infizierte: n=5 (3,25 %)). Die Blutgruppen waren demnach in beiden Gruppen gleich verteilt. Abb. 9 zeigt die Verteilung der Blutgruppen des gesamten Probandenkollektivs mit bekannter Blutgruppe, unabhängig vom Testergebnis.

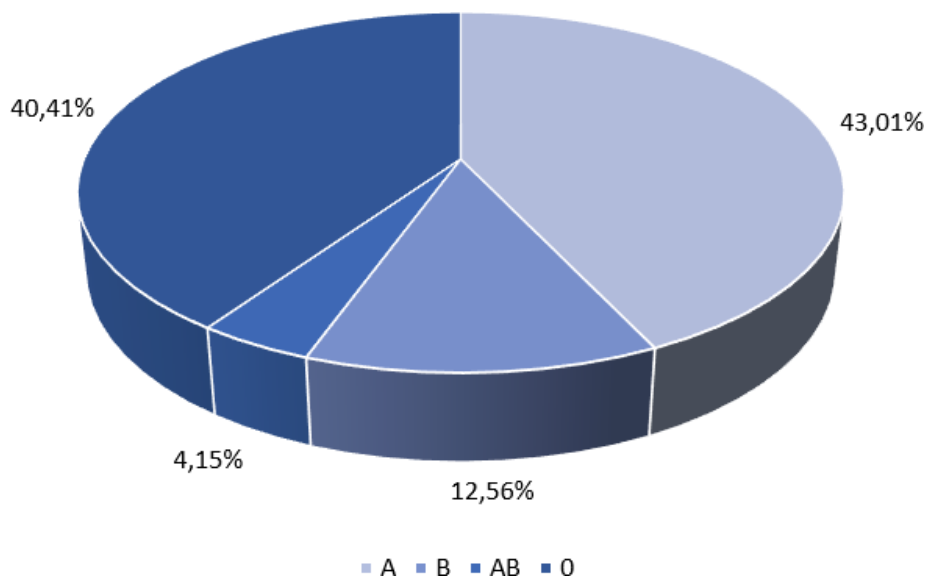


Abb. 9: Blutgruppenverteilung des Probandenkollektivs

Das Diagramm umfasst alle Probanden der Studie, deren Blutgruppe bekannt war (n=193). In absoluten Zahlen war die Verteilung wie folgt: A: n=83; 0: n=78; B: n=24; AB: n=8.

3.1.5 Angaben zu bestehenden (Vor-)Erkrankungen

In Abb. 10 ist die Anzahl der Vorerkrankungen der Probanden in den einzelnen WHO-Klassen dargestellt (n=266). Auch hier ist die geringe Stichprobenzahl in den höheren WHO-Klassen zu beachten. Probanden ohne Vorerkrankungen waren besonders in den WHO-Gruppen 1-4 vertreten (24,62-100 %). In WHO-Gruppe 5 gab hingegen nur noch ein Anteil von 22,22 % an, keine Vorerkrankungen aufzuweisen und unter den Probanden mit WHO 7 und 9 gaben alle mindestens eine Vorerkrankung an. Bei den stationären Probanden mit Sauerstoffbedarf (WHO \geq 5) zeichnete sich außerdem ein deutlicher Anstieg des Probandenanteils mit drei oder mehr Vorerkrankungen ab. Während Probanden mit WHO 5 nur in 33,33 % (n=3) drei oder mehr Vorerkrankungen aufwiesen, waren es in WHO 7 bereits 50,00 % (n=1) und in WHO 9 100 % (n=1). In der Gesamtheit zeigt das Diagramm in der Tendenz eine Abnahme der Probanden ohne Vorerkrankung mit steigender WHO-Klasse.

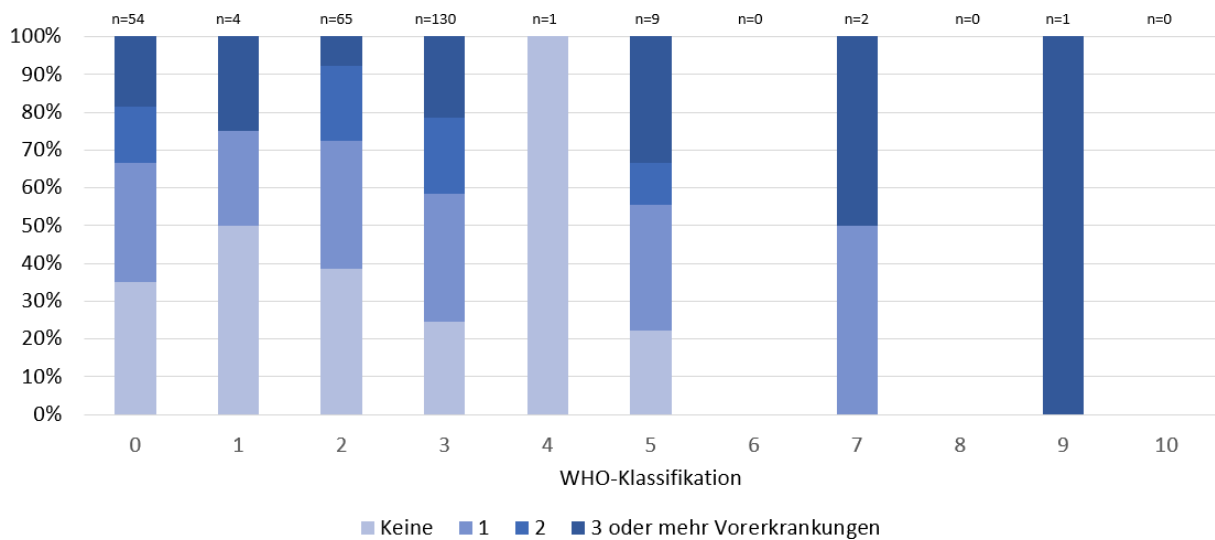


Abb. 10: Anzahl der Vorerkrankungen der Probanden

Das Diagramm stellt die Vorerkrankungen aller Probanden dar (n=266). Über den Balken wird die Gesamtanzahl der Probanden in der jeweiligen WHO-Gruppe genannt.

3.1.6 Informationen zum COVID-19-Verlauf

a) Symptomverteilung der Studienteilnehmenden

Die Symptomverteilung der Probanden mit nachgewiesener Infektion ist in Abb. 11 dargestellt. Insgesamt wurden die Symptome von 214 Probanden, darunter 120 Frauen und 94 Männer, erfasst. Unter allen Probanden befanden sich zwei Teilnehmende mit komplett asymptomatischem Verlauf (0,09 %). Bei beiden Geschlechtern trat als häufigstes Symptom Müdigkeit auf (Frauen: n=103; Männer: n=74). Bei den Frauen folgte an zweiter Stelle Geschmacks- und/ oder Geruchsverlust (n=84), gefolgt von Kopfschmerzen (n=83). Männer gaben an zweiter Stelle trockenen Husten an (n=60), gefolgt von Geschmacks- und/ oder Geruchsverlust (n=55). Es fällt auf, dass subjektive Symptome, wie Müdigkeit und Kopfschmerzen, bei Frauen in der Tendenz häufiger auftraten als bei Männern. Objektive Symptome wie z. B. laufende Nase und Fieber traten hingegen bei beiden Geschlechtern ähnlich häufig auf.

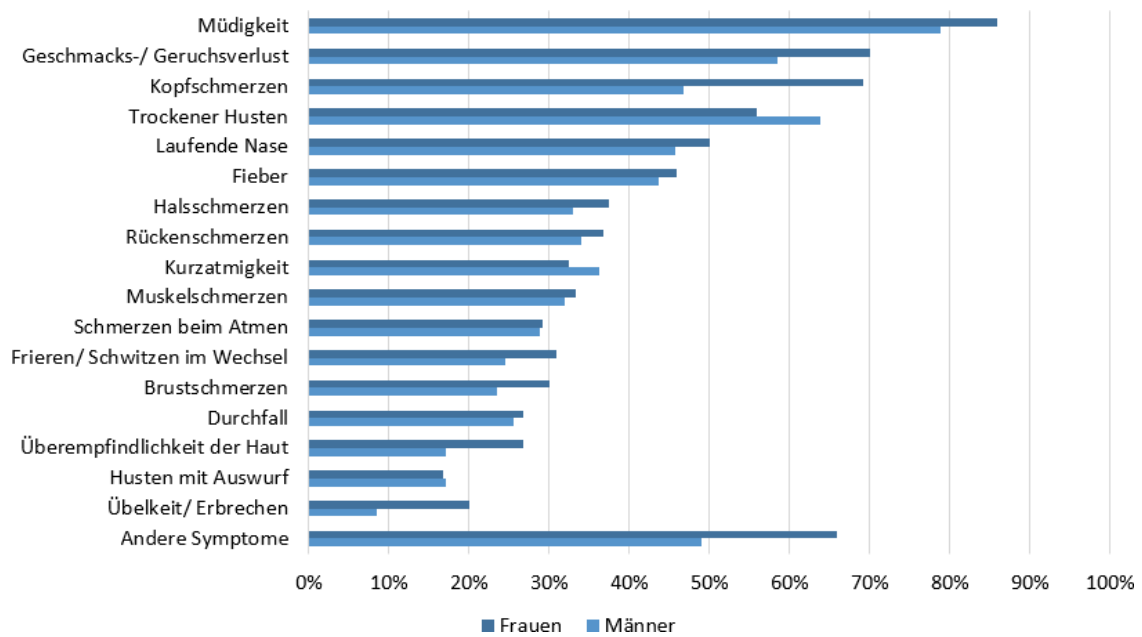


Abb. 11: Symptomverteilung im Rahmen von COVID-19

Das Diagramm stellt die Symptomverteilung aller Probanden mit SARS-CoV-2-Infektion und Vorhandensein von Symptomen dar (n=214).

b) Anosmie und Ageusie bei Probanden mit SARS-CoV-2-Infektion

Abb. 12 zeigt den Anteil der positiv getesteten Probanden mit Geruchs- und/ oder Geschmacksverlust für die eine ausreichende Datenlage vorlag (n=213). 65,26 % dieser Probanden entwickelten im Rahmen von COVID-19 Geschmacks-/ Geruchsverlust oder beides. Insgesamt gab der größte Anteil (n=106; 49,77 %) der Probanden an, beide Symptome entwickelt zu haben. 8,45 % der Probanden gaben einen reinen Geruchsverlust an und nur 7,04 % der Probanden einen reinen Geschmacksverlust.

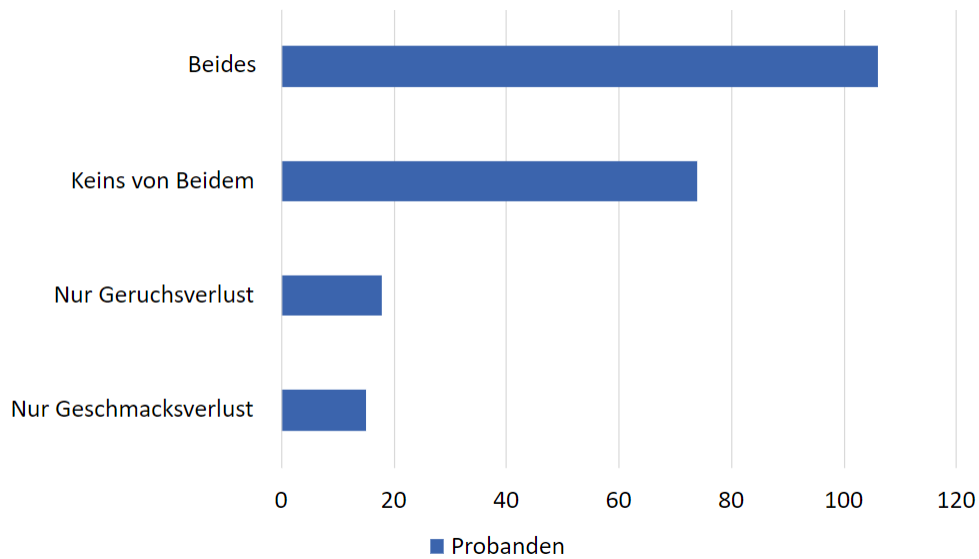


Abb. 12: Anzahl der Probanden mit Geschmacks- und/ oder Geruchsverlust

Das Diagramm umfasst nur Probanden mit SARS-CoV-2-Infektion, für die Informationen zu aufgetretenem Geschmacks- und/ oder Geruchsverlust vorlagen (n=213).

3.1.7 Medikamente/ Behandlung

Insgesamt gaben 203 der 268 (75,75 %) Probanden an, zwei Wochen vor bis vier Wochen nach Infektion Medikamente eingenommen zu haben. An erster Stelle der angegebenen Präparate standen schwach wirksame Analgetika/ Antipyretika (z. B. Aspirin, Paracetamol, Ibuprofen), die von 98 Probanden (36,57 %) eingenommen wurden. 64 Probanden (23,88 %) nahmen im genannten Zeitraum ein Vitamin-D-Präparat ein. An dritter Stelle wurden nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR, z. B. Ibuprofen) angegeben (n=60; 22,39 %). An dieser Stelle kam es im Fragebogen zu einer Doppeltennung der NSAR sowohl in der Kategorie der Analgetika als auch speziell in der Frage nach nicht-steroidalen Antirheumatika. NSAR und Analgetika sind somit keine voneinander unabhängigen Messwerte. Zu den Medikamenten, die ebenfalls angegeben wurden, gehören in absteigender Häufigkeit: Vitamin C (n=52; 19,40 %), Asthma-Medikamente (n=20; 7,46 %), Antiallergika (n=19; 7,09 %), Blutverdünner (n=19; 7,09 %), Antibiotika (n=18; 6,72 %), Angiotensinkonversionsenzym-Hemmer (ACE-Hemmer) (n=16; 5,97 %), Angiotensin-II-Subtyp-1-Rezeptorblocker (Sartane) (n=10; 3,73 %), starke (n=7; 2,61 %) sowie leichte Immunsuppressiva (n=5; 1,87 %), antivirale Therapeutika außer gegen

Influenza (z. B. HIV-Proteaseinhibitoren, Hydroxychloroquin) (n=3; 1,12 %), Ursodeoxycholsäure (UDCA) (n=2; 0,75 %), Androgendeprivationstherapie (ADT) (n=2; 0,75 %) und Immunglobuline (n=1; 0,37 %). 36,57 % (n=98) der Probanden nahmen weitere, nicht benannte Medikamente ein. Dialyse und Steroide wurden von keinem der Probanden angegeben.

3.1.8 Informationen zum Krankenhausaufenthalt

a) Komplikationen im Rahmen des stationären Aufenthalts

13 der infizierten Probanden (6,07 %) wurden stationär behandelt und entwickelten am häufigsten eine Pneumonie (n=10), gefolgt von Lungenversagen (n=3) und akutem Nierenversagen (n=2) (siehe Abb. 13). Zwei Probanden wiesen einen Pleuraerguss auf, jeweils ein Proband war von thromboembolischen Komplikationen, Aszites, Blutstrominfektionen und septischem Schock betroffen, während Pankreatitis und Hepatitis von niemandem angegeben wurden.

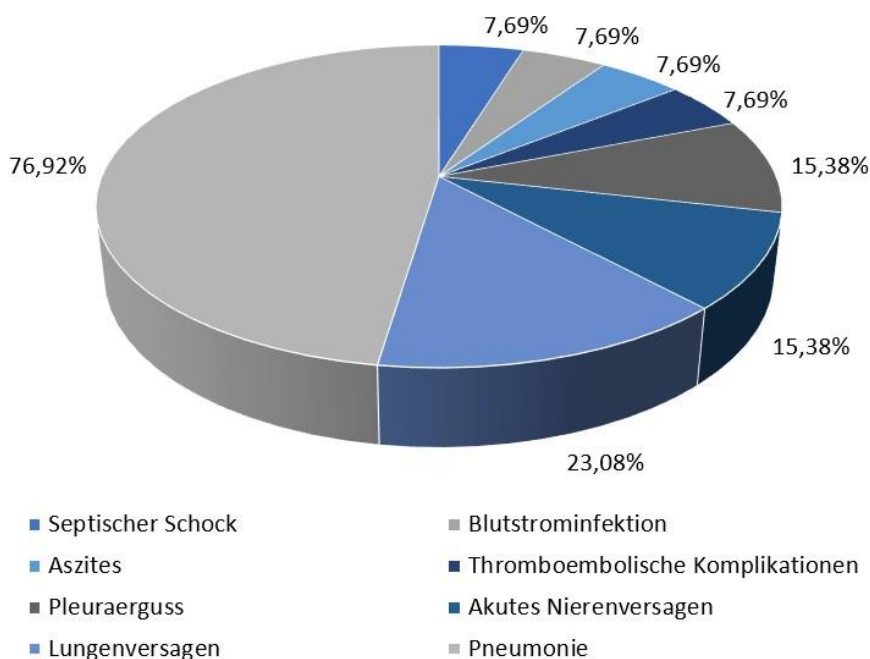


Abb. 13: Komplikationen im Rahmen des stationären Aufenthalts

Dargestellt sind die stationär aufgetretenen Komplikationen aller hospitalisierten Probanden (n=13).

3.2. Genetische Untersuchungen von BoSCO-extended

Im Folgenden sind die Ergebnisse der GWAS der B1-Analysen des *BoSCO-extended* Probandenkollektivs dargestellt. Der im Folgenden untersuchte Datensatz bestand nach der Qualitätskontrolle aus insgesamt 418 *BoSCO-extended* Probanden und trug zu den Daten des *freeze 4* der HGI bei. Fälle wurden als Patienten definiert, die hospitalisiert waren ($WHO \geq 3$). Die Kontrollen umfassten infizierte Probanden, die im Rahmen von COVID-19 nicht stationär behandelt wurden ($WHO 1-2$). Die Abb. 14-17 zeigen, dass keine signifikanten Ergebnisse aus den Untersuchungen resultierten. Dennoch ergaben die Untersuchungen einige schwache Assoziationen, die zwar nicht das erforderliche Signifikanzniveau erreichten, aber auf das Vorhandensein genetischer Risikofaktoren und das Erfordernis weiterer genetischer Studien zu deren Identifikation hinweisen. Die Ergebnisse werden anhand von *Manhattan Plots* dargestellt. Jeder Punkt repräsentiert einen SNP. Auf der y-Achse wird der negative Logarithmus des Assoziations-p-Wertes dargestellt und auf der X-Achse die Genomregionen. Die rote Linie repräsentiert die genomweite Signifikanzschwelle von $p=5 \times 10^{-8}$. Die blaue Linie repräsentiert den suggestiven Schwellenwert von $p=1 \times 10^{-5}$.

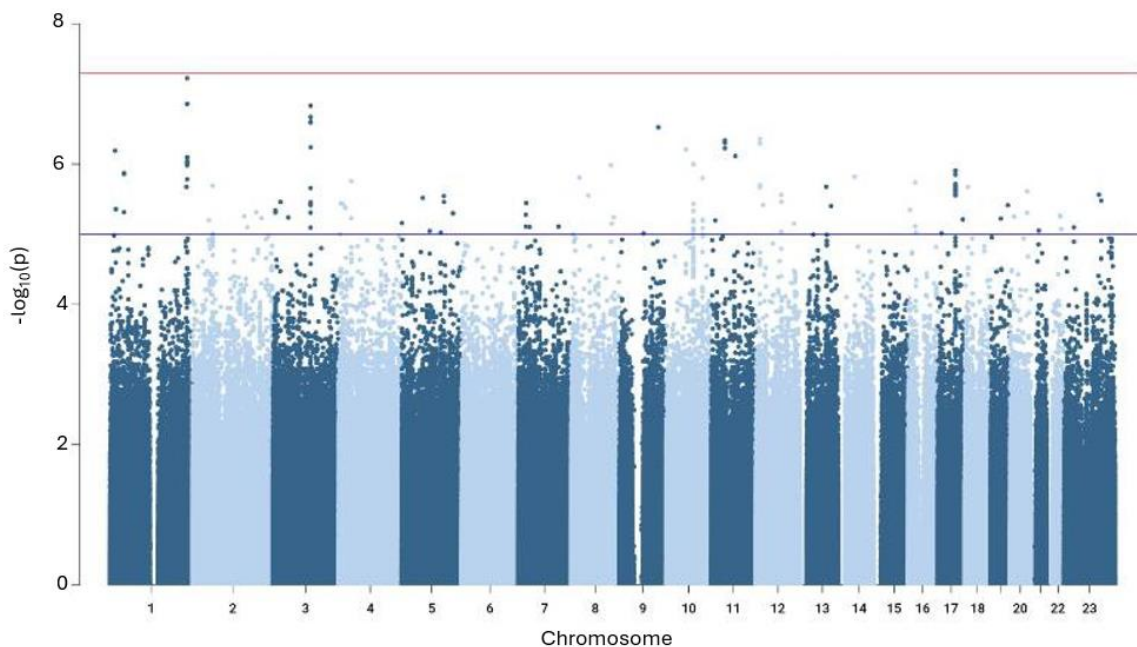


Abb. 14: Manhattan-Plot der GWAS-Ergebnisse der B1-Analyse mit SNPTEST

Dargestellt sind die Ergebnisse der genomweiten Assoziationsstudie der B1-Analyse mit SNPTEST. In der Analyse wurden moderat bis schwer erkrankte Probanden ($WHO \geq 3$) als Fälle ($n=149$) definiert. Die Kontrollen ($n=269$) umfassten infizierte Probanden, die nicht stationär aufgenommen wurden ($WHO 1-2$).

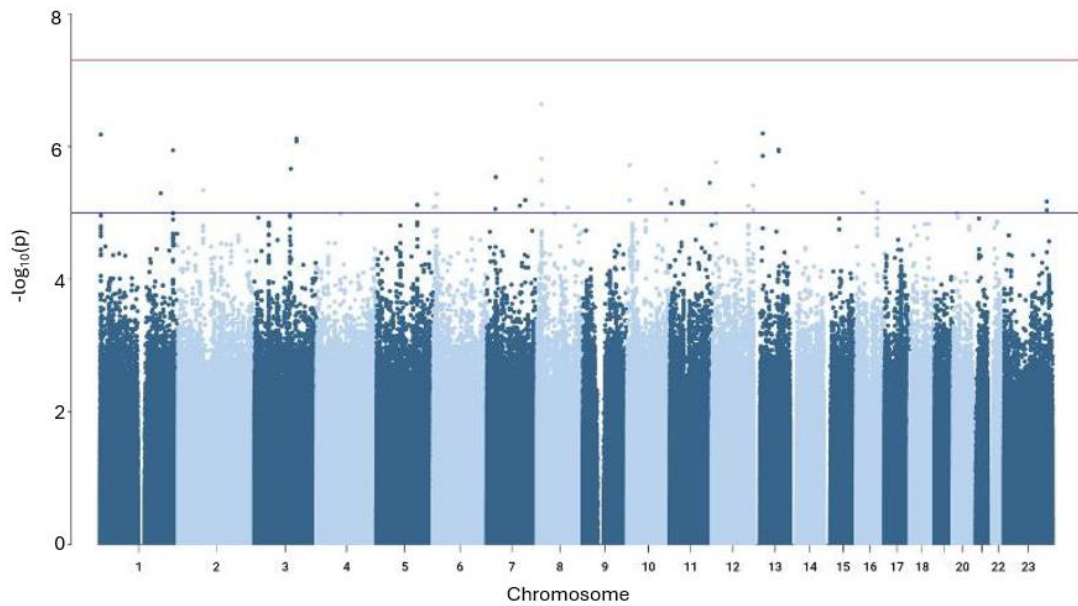


Abb. 15: Manhattan-Plot der GWAS-Ergebnisse der B1-Analyse mit SAIGE

Die Abbildung zeigt die Ergebnisse der genomweiten Assoziationsstudie der B1-Analyse mit SAIGE. In der Analyse wurden moderat bis schwer erkrankte Probanden ($WHO \geq 3$) als Fälle ($n=139$) definiert. Die Kontrollen ($n=262$) umfassten infizierte Probanden, die nicht stationär aufgenommen wurden ($WHO 1-2$).

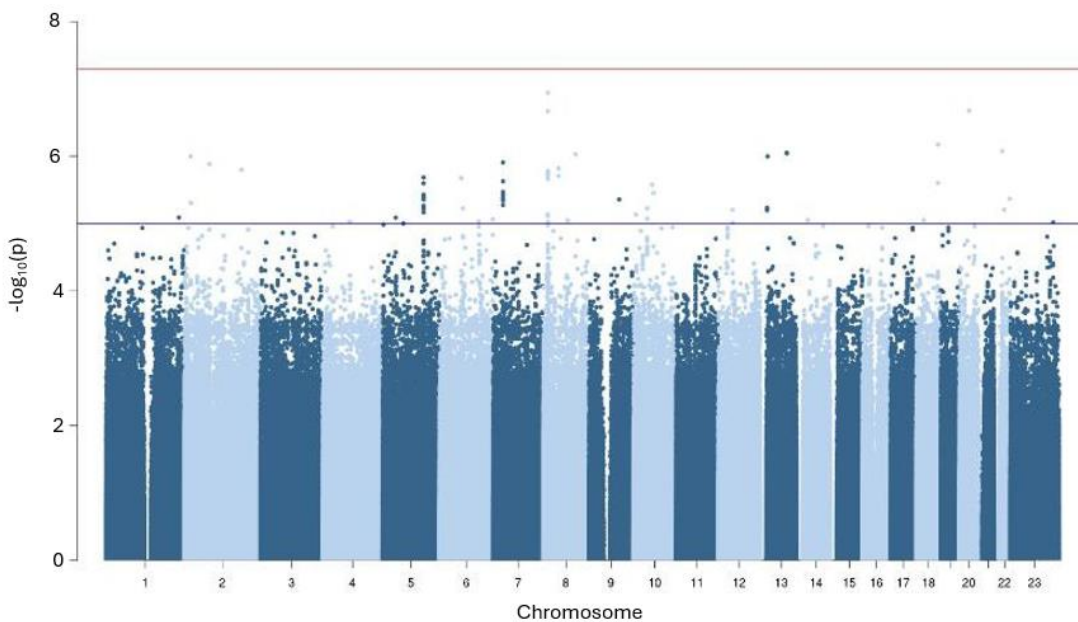


Abb. 16: Manhattan-Plot der GWAS-Ergebnisse der B1-Analyse bei männlichen Probanden mit SAIGE

Die Abbildung zeigt die Ergebnisse der GWAS mit ausschließlich männlichen Proben. In der Analyse wurden insgesamt 149 Fälle und 269 Kontrollen verwendet.

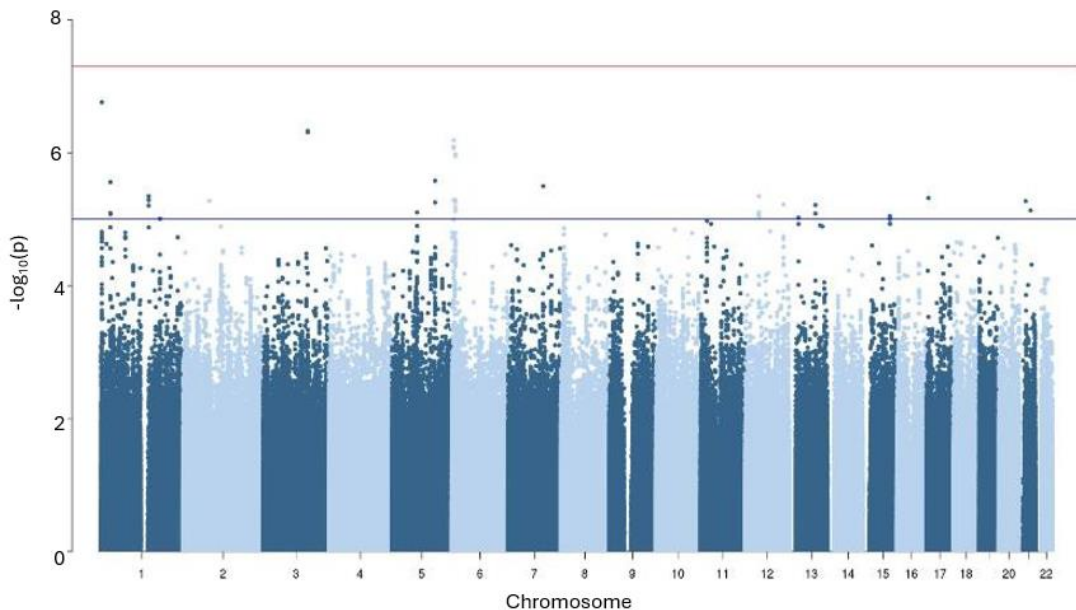


Abb. 17: Manhattan-Plot der GWAS-Ergebnisse der B1-Analyse mit SAIGE in der Altersgruppe der ≤ 60-Jährigen

Die Abbildung zeigt die Ergebnisse der GWAS von hospitalisierten Fällen mit WHO ≥ 3 ($n=139$ und $n=262$ Kontrollen (WHO1-2)). Für die Assoziationsstestung wurde SAIGE verwendet und ausschließlich die Proben der ≤ 60 -jährigen Probanden analysiert.

3.3 Integration in internationale Initiativen

Die GWAS des BoSCO-*extended* Probandenkollektivs ergaben aufgrund der geringen Stichprobe und statistischen Power, wie erwartet, keine signifikanten Ergebnisse. Um risikoassoziierte Loci zu identifizieren, die den p-Schwellenwert erreichen, benötigte es deutlich größere Probandenkollektive. Hierfür wurde das BoSCO-*extended* Kollektiv von Beginn an in internationale Konsortien intergriert. Die größte dieser Initiativen ist die *COVID-19 Host Genetics Initiative (The Host Genetics Initiative, 2021)*, welche die bisher größte GWAS-Metaanalyse zum Thema COVID-19-Schweregrad durchführte. Die Integration in die internationalen Initiativen, sowie die Ergebnisse der Analysen werden im Folgenden näher beschrieben.

3.3.1 COVID-19 Host Genetics Initiative

a) Allgemein

Die COVID-HGI ist eine internationale Kooperation, die sich die Identifikation genetischer Wirtsfaktoren mit Einfluss auf COVID-19 zum Ziel gesetzt hat. Sie bietet eine Plattform, um wissenschaftliche Methoden und Ressourcen mit Forschungsgruppen auf der ganzen Welt zu teilen (<https://www.covid19hg.org/>). Die HGI fokussiert sich auf Loci, die mit der Suszeptibilität von SARS-CoV-2 und der Schwere des COVID-19-Erkrankungsverlaufs assoziiert sind und veröffentlicht kontinuierlich neue Daten, zu denen die BoSCO-Studie ab der Veröffentlichung der *freeze 4* Daten Fall- und Kontrollproben beitrug. Die im Folgenden beschriebenen Analysen umfassen die *freeze 5* Daten aus der ersten Veröffentlichung in der Fachzeitschrift *Nature* unter dem Titel *Mapping the human genetic architecture of COVID-19* (The Host Genetics Initiative, 2021).

b) Genotypisierung und Probandenkollektiv

Die BoSCO trug Genotypdaten von insgesamt 212 im Rahmen von COVID-19 hospitalisierten Probanden und 512 Kontrollen aus dem BoSCO-*extended* Kollektiv zu der Analyse bei. Das Durchschnittsalter dieser Probanden betrug 48 Jahre. Insgesamt wurden in der HGI-Metaanalyse (*freeze 5*) 49 562 Fälle und mehr als 2 Millionen Kontrollen aus 46 verschiedenen Studien analysiert (The Host Genetics Initiative, 2021).

c) Loci mit genomweit signifikanter Assoziation

Die HGI führte Fall-Kontroll-Metaanalysen in insgesamt drei verschiedenen Kategorien durch. In den drei Analysen erreichten 13 unabhängige Loci mit Einfluss auf COVID-19 oder SARS-CoV-2-Infektion statistische Signifikanz ($p < 1,67 \times 10^{-8}$). Die meisten dieser Loci waren mit mehreren Phänotypen assoziiert. Sechs der 13 Loci zeigten eine signifikante Assoziation für kritische COVID-19-Verläufe. Hierfür wurden 6 179 Fälle und 1 483 780 Kontrollen aus 16 Studien analysiert. Neun Loci waren signifikant mit Hospitalisierung assoziiert (inklusive fünf der sechs Loci, die mit einem Risiko für kritische Erkrankung assoziiert waren), in einer Analyse mit 13 641 COVID-19 Fällen und 2 070 709 Kontrollen aus 29 Studien. Sieben Loci zeigten eine signifikante Assoziation in der Analyse mit 49 562 Fällen mit bestätigter SARS-CoV-2-Infektion und 1 770 206 Kontrollen aus insgesamt 44 Studien (The Host Genetics Initiative, 2021).

d) Assoziation mit Schweregrad der Erkrankung versus Suszeptibilität

Um zu untersuchen, ob die Loci mit der Suszeptibilität oder dem COVID-19-Schweregrad assoziiert waren, wurden die ORs der führenden Varianten (Varianten mit dem stärksten Assoziations-p-Wert) für das risikoassoziierte Allel zwischen den verschiedenen COVID-19-Phänotypen verglichen. Dabei zeigten vier der 13 Loci sowohl in der Gruppe der Probanden mit SARS-CoV-2-Infektion als auch der hospitalisierten Probanden ähnliche OR-Werte. Aus diesem Ergebnis lässt sich schließen, dass diese Loci stärker mit der Suszeptibilität assoziiert waren als mit der Entwicklung eines schweren COVID-19-Verlaufs. Von diesen vier Loci zeigte der *ABO* Locus (rs912805253) die stärkste Assoziation mit der Suszeptibilität ($p=1,45 \times 10^{-39}$; OR [95 % KI] = 0,905 [0,891-0,918]). Auch ein Locus in der 3p21.31 Region (rs2271616) war stärker mit dem Infektionsrisiko ($p=1,79 \times 10^{-34}$; OR [95 % KI] = 1,155 [1,128-1,181]) assoziiert als mit der Hospitalisierung im Rahmen von COVID-19 ($p=1,05 \times 10^{-5}$; OR [95 % KI] = 1,124 [1,067-1,185]).

Bei neun Loci waren die ORs bei den hospitalisierten Probanden signifikant höher als in der Gruppe der Infizierten. Die ORs dieser neun Loci wurden darüber hinaus zwischen den kritisch Erkrankten und den hospitalisierten Probanden verglichen. Auch hier zeigten sich generell erhöhte Effektstärken für das Risiko eines kritischen Krankheitsverlaufs. Zu beachten ist jedoch, dass die Analyse der kritisch Erkrankten aufgrund der geringen Fallanzahl nur eine niedrige statistische Power hatte. Dennoch wiesen diese Ergebnisse in Kombination mit den Ergebnissen aus dem Vergleich zwischen den hospitalisierten und infizierten Probanden auf eine stärkere Assoziation mit schweren COVID-19-Verläufen hin als mit der Suszeptibilität.

Von den neun Loci zeigte rs10490770 auf Chromosom 3 die stärkste Assoziation mit dem COVID-19-Schweregrad (Hospitalisierung: $p=1,44 \times 10^{-73}$; OR [95 % KI] = 1,649 [1,562-1,741]; kritische Erkrankung: $p=2,20 \times 10^{-61}$; OR [95 % KI] = 1,885 [1,748-2,032]) (The Host Genetics Initiative, 2021).

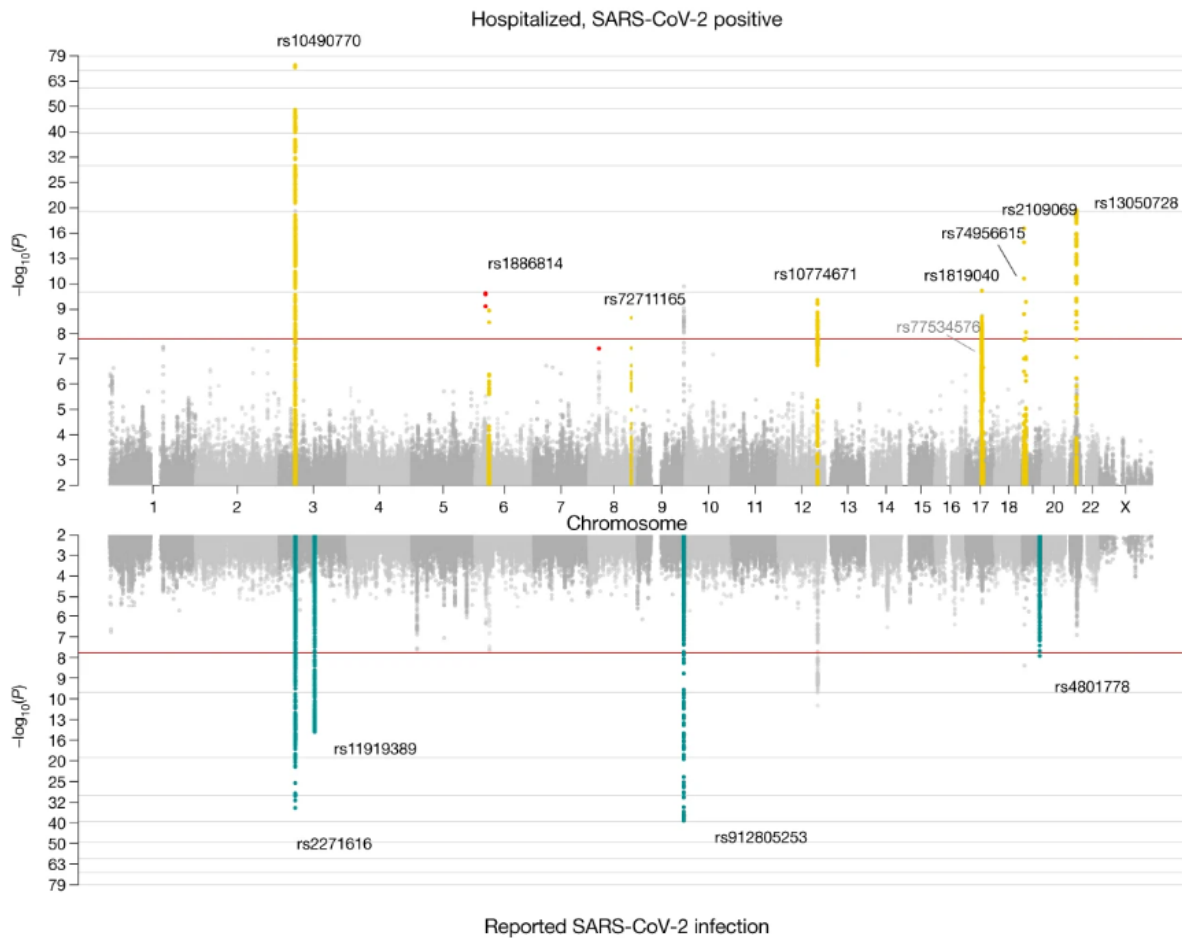


Abb. 18: Genomweite Assoziationsergebnisse für COVID-19 aus der HGI-Metaanalyse

Das obere Panel zeigt die Ergebnisse der hospitalisierten Probanden (n=13 641 Fälle und 2 070 709 Kontrollen). Die gelb markierten Loci repräsentieren Regionen, die signifikant mit dem Schweregrad von COVID-19 assoziiert waren. Das untere Panel zeigt die Ergebnisse der Fälle bestätigter SARS-CoV-2-Infektionen (n=49 562 Fälle und n= 1770 206 Kontrollen). Die blau markierten Loci repräsentierten Regionen, die mit der Suszeptibilität assoziiert waren. Rot markierte Loci wurden aufgrund ihrer Heterogenität zwischen den teilnehmenden Studien nicht in die Liste der identifizierten, risikoassoziierten Loci aufgenommen. (Quelle: (The Host Genetics Initiative, 2021))

3.3.2 Subtyp-Analysen

Die stärkste Assoziation für den Schweregrad eines COVID-19-Verlaufs zeigte rs10490770 auf Chromosom 3. Um die Zusammenhänge zwischen diesem Locus und dem COVID-19-Schweregrad zu untersuchen, wurden weitere Analysen erforderlich.

Diese sollten der Untersuchung des Einflusses von Chromosom 3 auf verschiedenste Parameter im Zusammenhang mit COVID-19 dienen.

3.3.2.1 BoSCO-*extended* Probandenkollektiv

Zur Durchführung von solchen Subtyp-Analysen war es erforderlich, Daten von Probanden zu sammeln, für die Phänotypinformationen vorlagen, welche die zu untersuchenden Parameter umfassten (wie z. B. Informationen zu aufgetretenen Komplikationen und Laborwerte). Dies war für 119 Probanden aus dem BoSCO-*extended* Probandenkollektiv der Fall. Die Ergebnisse der zusammengestellten, klinischen Daten dieser Probanden sind im Folgenden dargestellt.

a) Geschlechterverteilung des Studienkollektivs

Das Probandenkollektiv wurde von männlichen Teilnehmern dominiert. Von den insgesamt 119 hospitalisierten Probanden waren 72,27 % (n=86) der Teilnehmenden männlich und 27,73 % (n=33) weiblich.

b) Altersverteilung

Alle Probanden hatten einen WHO-Score von ≥ 4 . Probanden ab einem Alter von ≥ 40 Jahren machten 84,03 % des gesamten Kollektivs aus (n=100). Insgesamt war der größte Anteil der Probanden zwischen 60-79 Jahren alt (n=46; 38,66 %), gefolgt von 40-59- (n=41; 34,45 %) und 20-39-Jährigen (n=17; 14,29 %). Nur 13 Probanden waren ≥ 80 (10,92 %) und zwei Probanden < 20 Jahre alt (1,68 %) (siehe Abb. 19). Die Abbildung betont die Dominanz der 40-79-jährigen Probanden in nahezu allen WHO-Klassen. So wurden die meisten WHO-Klassen von 40-59- (WHO 4, 6, 9) und 60-79-Jährigen (WHO 5, 7, 10) dominiert. Lediglich in WHO-Klasse 8 bildeten Patienten zwischen 20-39 Jahren den größten Anteil. Die Mehrheit der verstorbenen Patienten (WHO 10) war zwischen 60-79 Jahren alt (n=7; 46,67 %), gefolgt von den 40-59-Jährigen (n=4; 26,67 %).

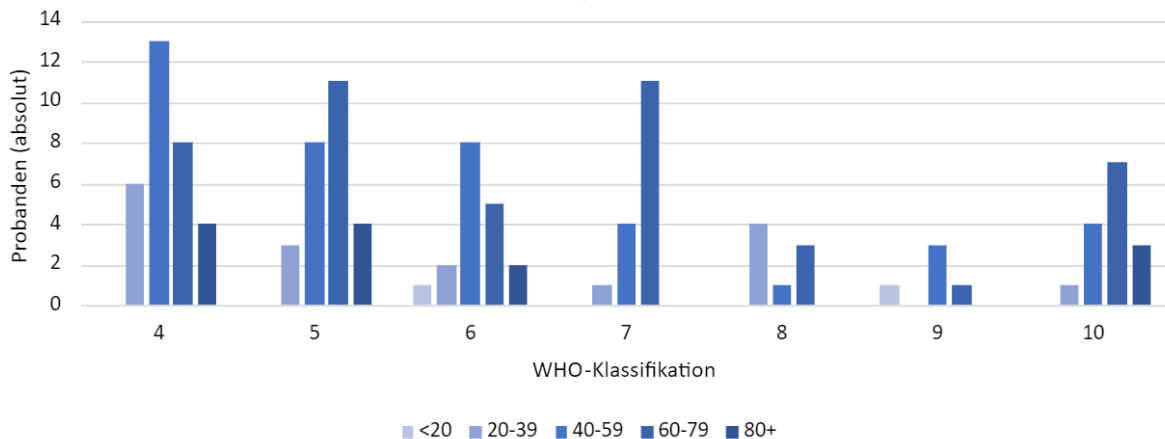


Abb. 19: Altersverteilung aller Probanden in den einzelnen WHO-Klassen

c) BMI-Verteilung in Abhängigkeit der WHO-Klassifikation

Insgesamt lagen für 72 Probanden ausreichende Daten zur Berechnung des BMI vor. Bei diesen Probanden bildeten prä-adipöse Patienten die Mehrheit (n=27; 37,50 %), gefolgt von normalgewichtigen (n=23; 31,94 %) und adipösen Patienten (n=20; 27,78 %). Teilnehmende mit Untergewicht waren an letzter Stelle (n=2; 2,78 %). In Abb. 20 ist die BMI-Verteilung innerhalb der verschiedenen WHO-Gruppen dargestellt. In den meisten WHO-Klassen bildeten Probanden mit einem BMI ≥ 25 kg/m² die Mehrheit (WHO 4,5,6,7,9). Betrachtet man die Veränderung der BMI-Verteilung mit steigender WHO-Klasse lässt sich jedoch kein eindeutiger Zusammenhang zwischen den steigenden WHO-Klassen und einer Veränderung der BMI-Verteilung erkennen.

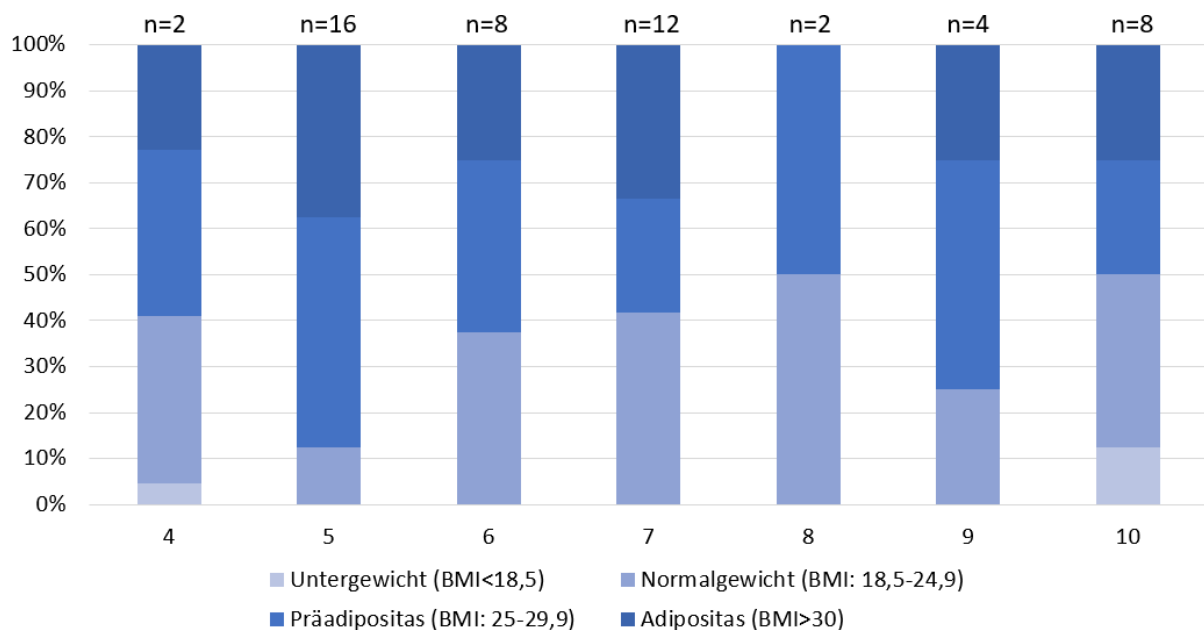


Abb. 20: Verteilung der Probanden anhand der BMI

Das Diagramm umfasst alle Probanden, für die ausreichende Informationen zur Berechnung des BMIs vorlagen (n=72).

d) Anzahl der Vorerkrankungen

Unter den hospitalisierten Probanden dominierten Teilnehmende mit vor der SARS-CoV-2-Infektion bestehenden Erkrankungen im Vergleich zu Probanden ohne Vorerkrankung. Insgesamt wiesen 71 der 119 Probanden (59,66 %) mindestens eine Vorerkrankung auf. Die Anzahl der Vorerkrankungen der Patienten in den jeweiligen WHO-Gruppen ist in Abb. 21 gezeigt. Auch hier wird deutlich, dass Probanden mit mindestens einer Vorerkrankung in einem Großteil der WHO-Gruppen überwiegen (WHO 5, 7, 8, 9, 10). Nur in den WHO-Klassen 4 und 6 überwogen Teilnehmende ohne Vorerkrankung. Betrachtet man die Anzahl der Vorerkrankungen, zeigte sich kein eindeutiger Zusammenhang mit den steigenden WHO-Klassen.

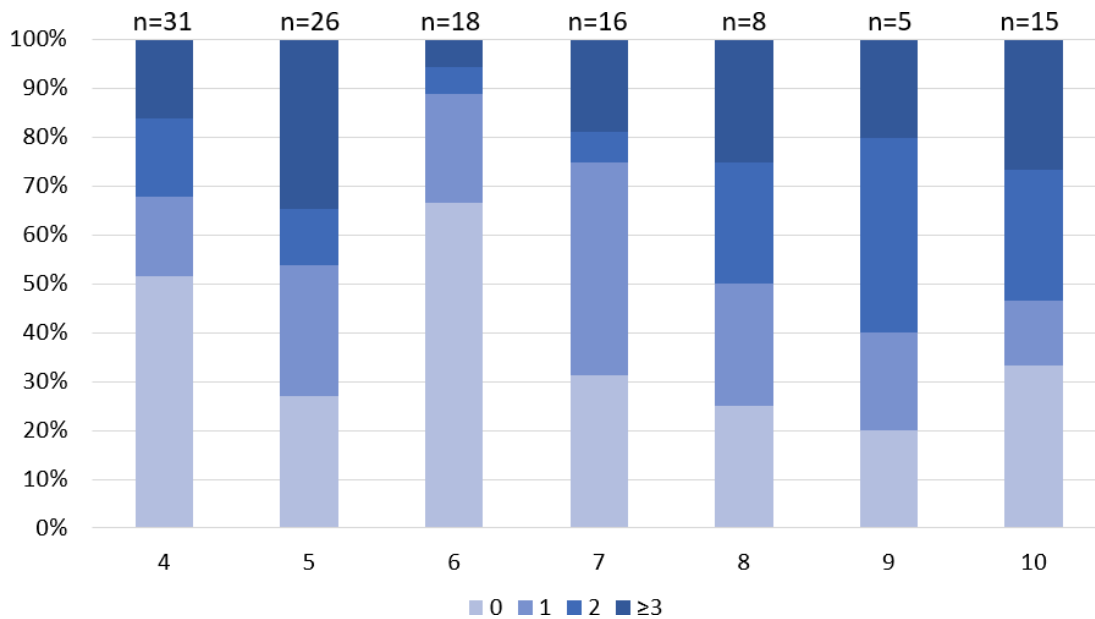


Abb. 21: Anzahl der Vorerkrankungen pro Patient

Über den Balken wird die Probandenanzahl in der jeweiligen WHO-Klasse beschrieben.

e) Dauer des Krankenhausaufenthalts

In Abb. 22 ist die Dauer der stationären Aufenthalte von 87 Probanden mit ausreichender Datenlage dargestellt. Der größte Probandenanteil wurde ≤ 7 Tage stationär behandelt (n=26; 29,89 %), gefolgt von Patienten mit 15-21 (n=19; 21,84 %) und 8-14 Tagen (n=16; 18,39 %). Die 13 verstorbenen Patienten werden hier ebenfalls mit einberechnet und deren Todestag als letzter Tag des stationären Aufenthalts gewertet.

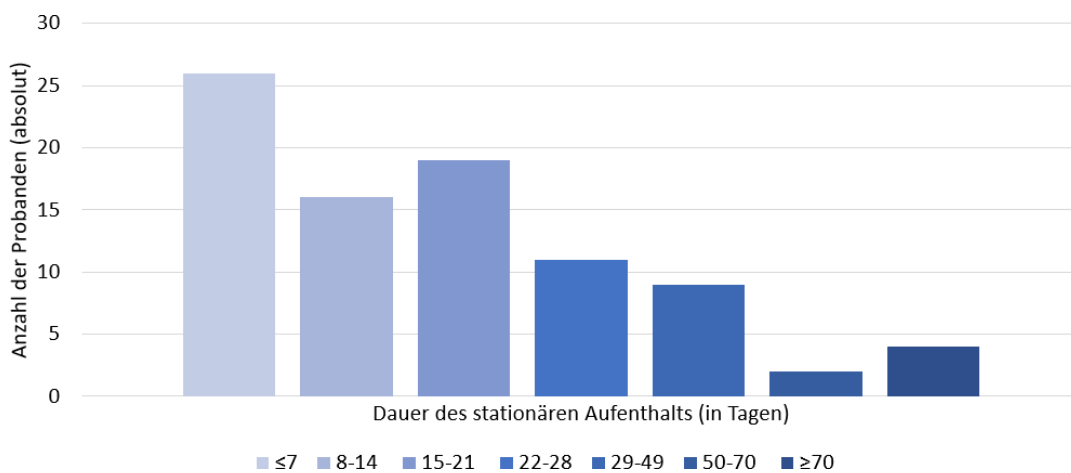


Abbildung 22: Dauer des stationären Aufenthalts der Probanden

f) Respiratorische Unterstützung

88 Probanden (73,95 %) erhielten eine Form der respiratorischen Unterstützung im Rahmen ihres stationären Aufenthalts. 39 Probanden wurden intubiert, 27 wurde Sauerstoff supplementiert, 21 wurden nicht-invasiv beatmet und ein Proband erhielt eine Form der respiratorischen Unterstützung, die nicht genannt wurde.

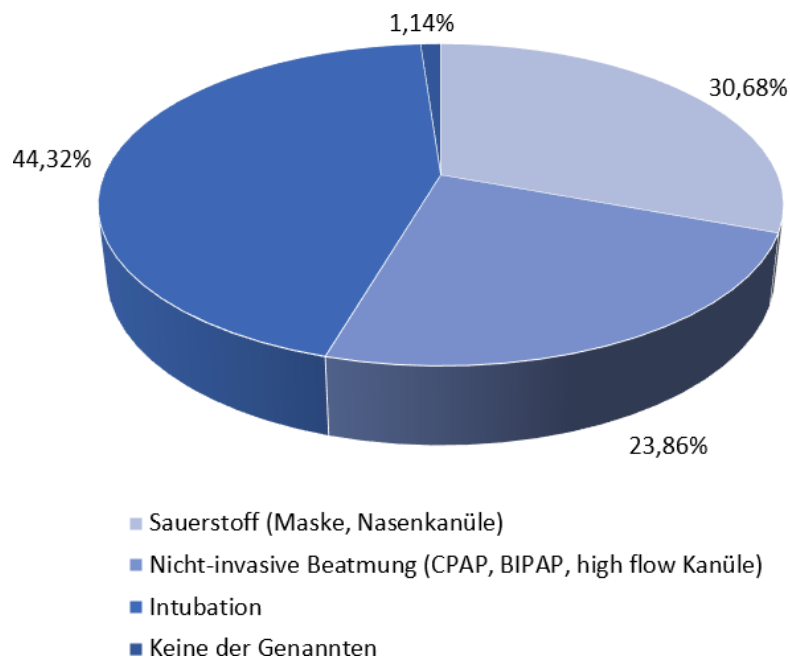


Abb. 23: Respiratorische Unterstützung im Rahmen der Hospitalisierung

Das Diagramm beinhaltet nur Probanden, die eine Form der Atemunterstützung erhielten (n=88).

g) Intensivstation

Von 71 Probanden mit vollständiger Datenlage zur intensivmedizinischen Betreuung wurden 43 (60,56 %) im Rahmen ihres stationären Aufenthalts auf die Intensivstation aufgenommen und 28 (39,44 %) ausschließlich auf einer Normalstation behandelt.

h) Anteil der Gestorbenen und altersabhängige Todeszahlen

Von den 108 Probanden mit ausreichender Datenlage zum Outcome sind 13,89 % (n=15) im Verlauf von COVID-19 gestorben. Für 11 Probanden waren keine Informationen zum Outcome vorhanden. Von den restlichen 108 Probanden überlebten insgesamt 93 den

stationären Aufenthalt (86,11 %) im Rahmen von COVID-19. Die Mehrheit des Probandenkollektivs war ≤ 60 Jahre alt. Insgesamt waren 60 Probanden ≤ 60 (50,42 %) und 59 Probanden > 60 Jahre alt (49,58 %). Von den ≤ 60 -Jährigen lagen für 55 Probanden Informationen zum Outcome vor. Von diesen Probanden starben 5 (9,09 %) im Rahmen des stationären Aufenthalts. Die Mehrheit der Patienten ≤ 60 überlebte ($n=50$; 90,91 %). Bei den > 60 -Jährigen waren für 53 Probanden Informationen zum Outcome vorhanden. Von diesen Probanden verstarben 10 (18,87 %) und 43 (81,13 %) überlebten. Unter allen verstorbenen Patienten waren 33,33 % ≤ 60 und 66,67 % waren > 60 Jahre alt.

3.3.2.2 Analyse innerhalb des Chromosom 3 Konsortiums

a) Probandenkollektiv

Das BoSCO-*extended* Kollektiv hat als eine von 17 Kohorten mit insgesamt 119 Probanden zu der Analyse beigetragen. Alle Studien haben dabei ähnliche Daten zusammengetragen. Das Probandenkollektiv setzte sich dabei sowohl aus nicht-hospitalisierten als auch hospitalisierten Teilnehmern zusammen. Der Großteil der insgesamt 13 888 Probanden war europäischer Abstammung ($n=12 091$; 87,1 %). Von den 7 185 hospitalisierten Probanden wurden 1 695 Probanden (24,3 %) auf eine Intensivstation aufgenommen. 1 264 Probanden (10,0 %) starben aufgrund von COVID-19 und 1 704 (14,6 %) entwickelten ein schweres respiratorisches Versagen (Nakanishi et al., 2021).

b) Assoziation mit Mortalität, Schweregrad und Komplikationen bei COVID-19

In Hinblick auf die Gesamtmortalität wiesen Träger des rs10490770 Risikoallels ein signifikant erhöhtes Risiko auf (HR 1,4; 95 % KI 1,2–1,7; $p=4,5 \times 10^{-5}$; tote Patienten/lebende Patienten = 870/ 8 829). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 43 Tage (Interquartilsabstand (IQR): 17,5-69 Tage). Für ausschließlich durch COVID-19 verursachte Todesfälle ergab die HR ähnliche Werte (HR 1,6; 95 % KI 1,3-1,8; $p=4,5 \times 10^{-7}$, tot/ lebend = 750/ 8 829). Für hospitalisierte Probanden war das Risiko in Bezug auf die Gesamtmortalität (HR 1,2; 95 % KI 1,0–1,4; $p=0,03$, tot/ lebend = 870/ 3 206) als auch die COVID-19 bedingte Mortalität (HR 1,3; 95 % KI 1,1-1,6; $p=1,1 \times 10^{-3}$; tot/ lebendig = 750/ 3 206) geringer, jedoch immer noch signifikant (Nakanishi et al., 2021). Für Risikoallel-

Träger war das Risiko einer stationären Aufnahme (OR 1,5; 95 % KI 1,3-1,7; $p=1,2 \times 10^{-9}$; Fälle (stationäre Probanden bzw. WHO ≥ 4)/ Kontrollen (WHO 1-3) = 6 054/ 6 004), Aufnahme auf Intensivstation (OR 2,5; 95 % KI 1,9-3,2; $p=1,6 \times 10^{-12}$; Fälle (Intensivpatienten)/ Kontrollen (WHO 1-3) = 1 234/ 6 004) und eines schweren Verlaufs (Tod oder schweres respiratorisches Versagen) (OR 1,7; 95 % KI 1,5-2,1; $p=9,0 \times 10^{-10}$; Fälle (Tod oder schweres respiratorisches Versagen)/ Kontrollen (WHO 1-4) = 2 005/ 7 047) signifikant erhöht (Nakanishi et al., 2021).

Das Risiko-Allel war auch mit einem Anstieg von bestimmten Laborwerten assoziiert, die mit schweren Verläufen assoziiert sind: Laktatdehydrogenase (0,23 SD-Anstieg, $p=3,5 \times 10^{-7}$), D-Dimere (0,14 SD-Anstieg, $p=2,1 \times 10^{-3}$) und Interleukin-6 (0,16 SD-Erhöhung, $p=8,7 \times 10^{-3}$). Das Risiko-Allel war außerdem mit einem erhöhten Risiko für COVID-19-assoziierte Komplikationen verbunden. Hierzu gehörte die Entwicklung einer schweren Ateminsuffizienz (OR 2,1; 95 % KI 1,6-2,6; $p=2,3 \times 10^{-10}$; Fälle/ Kontrollen = 1 284 / 7 047). Außerdem war das Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie (OR 1,7; 95 % KI 1,2-2,4; $p=1,1 \times 10^{-3}$, Fälle/ Kontrollen = 208/ 8 936) und Leberschädigung (OR 1,5; 95 % KI 1,2-2,0, $p=1,4 \times 10^{-3}$; Fälle/ Kontrollen = 352/ 9 541) erhöht. Für kardiovaskuläre Erkrankungen zeigte sich kein erhöhtes Risiko (OR 1,2; 95 % KI 1,0-1,5; $p=0,10$; Fälle/ Kontrollen 854/ 8 890) (Nakanishi et al., 2021).

c) Altersabhängige Assoziation mit dem COVID-19-Schweregrad

Beim Vergleich der Risikoallel-Träger zwischen den ≤ 60 - und den > 60 -Jährigen zeigte sich ein altersabhängiger Unterschied. So waren Träger des Risikoallels mit letalem Outcome oder Entwicklung eines schweren respiratorischen Versagens im Schnitt 2,3 Jahre jünger (95 % KI 1,1-3,5) als Nicht-Träger ($p=1,6 \times 10^{-4}$; $N=2 005$). Bei den ≤ 60 -Jährigen war das Risiko für einen letalen Ausgang oder die Entwicklung einer respiratorischen Insuffizienz bei den Trägern des Risiko-Allels deutlich höher (OR 2,7; 95 % KI 1,8-3,9) als bei den > 60 -Jährigen (OR 1,5; 95 % KI 1,2-1,9, p -Wert der Interaktion=0,038). 32,3 % (95 % KI 28,3-36,7 %) der ≤ 60 -jährigen Probanden mit schwerem Verlauf (Tod oder schweres respiratorisches Versagen) waren Träger des Risiko-Allels. In der Gruppe ohne schweren Verlauf der gleichen Altersklasse waren es hingegen nur 13,9 % (95 % KI 12,6-15,2 %) (Nakanishi et al., 2021). Bei anderen phänotypischen Merkmalen des Schweregrads (wie Hospitalisierung und

intensivmedizinische Betreuung) waren Träger des Risiko-Allels zwar jünger als diejenigen, die das Risiko-Allel nicht aufwiesen. In den Analysen nach Altersgruppen zeigten sich jedoch keine altersabhängigen Unterschiede in den Effekten der Assoziation (Nakanishi et al., 2021).

d) Assoziationen mit dem Schweregrad von COVID-19, stratifiziert nach etablierten, klinischen Risikofaktoren

In der Gruppe der Probanden ohne Risikofaktoren zeigte das Risikoallel eine stärkere Assoziation mit Tod oder schwerem respiratorischen Versagen (OR 1,8; 95 % KI 1,0-3,4), als bei Probanden mit einer (OR 1,6; 95 % KI 1,1-2,5) bzw. mehr als einer (OR 1,4; 95 % KI 1,0-1,8) Vorerkrankung (Nakanishi et al., 2021).

e) Risikovorhersage im Vergleich zu etablierten, klinischen Risikofaktoren

Unabhängig von anderen Risikofaktoren war rs10490770 mit einem erhöhten Risiko für Tod oder schweres respiratorisches Versagen assoziiert (OR 2,0; 95 % KI: 1,7-2,4; $p=1,7 \times 10^{-13}$; Frequenz der Allelträger= 14,7 %; Fälle/ Kontrollen= 898/ 6 454). Dabei war die Effektgröße vergleichbar oder größer als bei anderen bereits etablierten Risikofaktoren wie z. B. Diabetes Mellitus (OR 2,0; 95 % KI 1,7-2,4; $p=1,0 \times 10^{-12}$; Frequenz von DM 12,5 %). In der jüngeren Altersgruppe (≤ 60 -Jährige) ergaben sich für beide Risikofaktoren stärkere Effekte. Für Allelträger war das mit rs10490770 assoziierte Risiko in dieser Altersgruppe sogar deutlich höher (OR 3,5; 95 % KI: 2,3-5,3; $p=1,4 \times 10^{-9}$, Frequenz der Allelträger 14,5 %, Fälle/ Kontrollen=151/ 2 348) im Vergleich zu Diabetes Mellitus (OR 2,7; 95 % KI 1,6-4,5; $p=4,4 \times 10^{-4}$; Frequenz von DM: 5,7 %). Durch Hinzufügen von rs10490770 zu den anderen acht bereits etablierten, klinischen Risikofaktoren wurde die Vorhersage von schweren Verläufen (Tod oder schweres respiratorisches Versagen) für ≤ 60 -Jährige signifikant verbessert (AUC: 0,82 vs. 0,84; $p=0,021$ und NRI (engl.: *Net Reclassification Index*): 0,41; $p=7,7 \times 10^{-8}$ (Nakanishi et al., 2021).

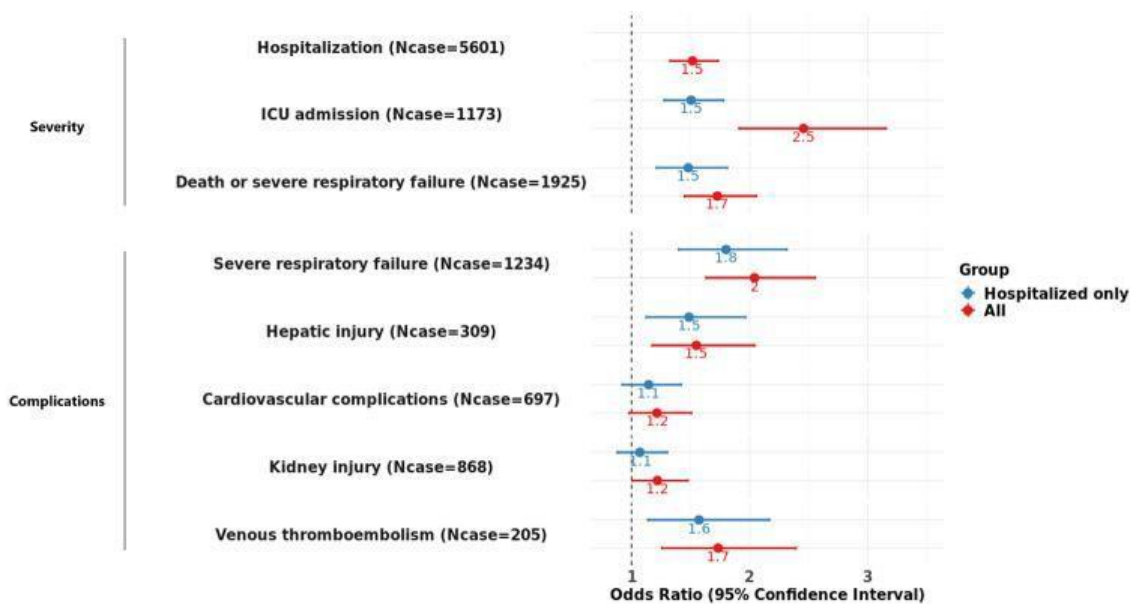


Abb. 24: Assoziation von rs10490770 mit dem COVID-19-Schweregrad und Komplikationen

Die Ergebnisse in der Abbildung sind nur auf Probanden europäischer Herkunft beschränkt. Rot markiert sind alle Teilnehmer (n=12 091). Blau markiert sind nur hospitalisierte Teilnehmer (n=6 054). Die als Ncase bezeichneten Fälle, sind die Zahlen der jeweils definierten Fälle in den Analysen mit allen Teilnehmenden. (Quelle: (Nakanishi et al., 2021))

4. Diskussion

Mit den ersten Berichten des neuartigen SARS-CoV-2-Virus wurden immense wissenschaftliche Ressourcen mobilisiert, um die COVID-19-Pandemie so effizient wie möglich zu bekämpfen. Hieraus ist eine beeindruckende Zahl an wissenschaftlichen Projekten entstanden. Die Etablierung genetischer Studien diente dabei dem Ziel durch die Identifizierung genetischer Wirtsfaktoren mit Einfluss auf COVID-19 Risikofaktoren für Suszeptibilität und schwere Verläufe zu erkennen und das pathophysiologische Verständnis einer SARS-CoV-2-Infektion zu verbessern. Dieses Wissen kann zum einen als Fundament für die Entwicklung neuer Medikamente dienen, insbesondere da die Wahrscheinlichkeit einer Arzneimittelzulassung steigt, wenn die Mechanismen des Wirkstoffs genetisch fundiert sind (King et al., 2019). Zum anderen können mit der Identifizierung genetischer Wirtsfaktoren auch physiologische Prozesse, die im Rahmen einer COVID-19-Erkrankung ablaufen, aufgeklärt werden und die Etablierung von

Präventionsmaßnahmen sowie die frühzeitige Behandlung von hochgefährdeten Patienten erleichtern (Niemi et al., 2022). In der Literatur finden sich zahlreiche Beispiele für erfolgreiche Studien, in denen der Einfluss genetischer Varianten auf Infektionskrankheiten untersucht wurde. Zwei der bekanntesten Beispiele sind dabei die Detektion der bei einer HIV-Infektion protektiven Deletion im *CCR5*-Gen (*CCR5Δ32*) (Huang et al., 1996) sowie die Entdeckung des Überlebensvorteils bei Infektionen mit *Plasmodium falciparum* bei heterozygoter Trägerschaft des Sichelzell-Allels (Aidoo et al., 2002). Eine genetische Variante, deren Entdeckung therapeutische Konsequenzen mit sich brachte, stellt die Mutation im *IL28B*-Gen dar, die mit einer höheren therapieinduzierten Virus-Clearance im Rahmen einer Hepatitis C- Therapie assoziiert ist (Thomas et al., 2009). Studien wie diese, zeigen welchen immensen Einfluss die Identifizierung genetischer Varianten haben kann. Um derartige Erkenntnisse auch in Bezug auf SARS-CoV-2 zu gewinnen, wurden zu Beginn der Pandemie in rasanter Geschwindigkeit verschiedenste, genetische Studien aufgezo-gen. Eine besondere Herausforderung bei der Etablierung genetischer Studien zu COVID-19 waren die aufgrund der Pandemie erschwerten Bedingungen. Ein bedeutender Faktor stellte die Dynamik des Infektionsgeschehens und die daraus resultierenden, interindividuellen Unterschiede in der Virusexposition dar. Auch das Auftreten neuer Varianten im Laufe der Zeit, sowie die Entwicklung neuer Impfstoffe, stellte eine große Herausforderung für die Datenanalyse im globalen Kontext dar (Niemi et al., 2022). Wobei letzteres für die BoSCO-Studie keine Relevanz hatte, da Impfprogramme erst nach Ende der Probandenrekrutierung für die vorliegende Arbeit etabliert wurden. Das Spektrum der Studiendesigns reichte von klinischen Studien wie der GenOMICC/ ISARIC (Pairo-Castineira et al., 2021), auf Biobankdaten basierenden Studien (Raisi-Estabragh et al., 2020), sowie Untersuchungen, basierend auf kommerziellen Projekten, wie beispielsweise *23andme* (Shelton et al., 2021). Die erste GWAS zur COVID-19-Genetik wurde von Ellinghaus et al. publiziert und umfasste unter anderem die Erstbeschreibung des stärksten Signals für erhöhte Suszeptibilität, den *ABO*-Locus, sowie den Locus mit stärkstem Signal für die Schwere der Krankheitsverlaufs, 3p21.31 (Ellinghaus et al., 2020). Die erste und bisher größte, globale GWAS-Metaanalyse zu COVID-19 ist durch die Etablierung der HGI entstanden (The COVID-19 Host Genetics Initiative, 2020). Die HGI bietet eine Rahmenfläche für eine Vielzahl von genetischen Studien, wie

beispielsweise die BoSCO-Studie, zum Thema COVID-19 und SARS-CoV-2. In der Analyse der HGI wurden 13 Assoziationen identifiziert, die mit einem erhöhten Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion oder den COVID-19-Schweregrad einhergehen. Im Rahmen der genetischen Studien zeigte sich, dass die COVID-19-Genetik komplex ist, wie es auch bei zahlreichen Volkserkrankungen, wie Diabetes mellitus Typ II (Kooner et al., 2011) und arterieller Hypertonie (Wang und Wang, 2019), der Fall ist. Hier trägt nicht nur eine genetische Variante zur Krankheitsentstehung bei, sondern viele verschiedene. Die Allele verfügen dabei häufig über das gesamte Frequenzspektrum (Raychaudhuri, 2011). Die häufigen Varianten können dabei im Rahmen von GWAS anhand einer limitierten Anzahl von SNPs identifiziert werden (siehe Abschnitt 1.3.2) (Niemi et al., 2022). Darüber hinaus ebenfalls beitragende, seltene Varianten haben oft einen größeren Einfluss auf den Phänotyp als die häufigen Varianten, da erstere meist noch keinem Selektionsdruck unterlagen (Raychaudhuri, 2011). Hier werden dann NGS-Technologien angewendet, die den Vorteil haben, auch sehr seltene Varianten mit starker Auswirkung auf den Krankheitsverlauf, detektieren zu können (Niemi et al., 2022).

Durch die Bündelung internationaler, wissenschaftlicher Ambitionen und die effiziente Etablierung zahlreicher Studien wurden essenzielle Grundlagen für die weitere Erforschung genetischer Faktoren mit potenziellem Einfluss auf Behandlungs- und Präventionsmaßnahmen gelegt. In Zukunft werden dennoch weitere *follow-up* Studien notwendig sein, die an den bisherigen Ergebnissen ansetzen, um die spezifischen Varianten mit direktem Einfluss auf die beobachteten Phänotypen zu detektieren und die pathophysiologischen Zusammenhänge weiter untersuchen.

Im Folgenden wird eine Selektion der im Rahmen der HGI-Studie identifizierten Erstbefunde zu genetischen Risikofaktoren bei SARS-CoV-2-Suszeptibilität und COVID-19-Verlauf sowie die Methodik und Ergebnisse der BoSCO-Analyse kritisch diskutiert und in den Kontext mit anderen Publikationen gestellt.

4.1. Methodische Diskussion

4.1.1 BoSCO und BoSCO-*extended*

a) Studienform und Rekrutierungsstrategie

Die BoSCO-Studie wurde unmittelbar nach Beginn der Pandemie in kürzester Zeit etabliert. Zum einen sollte damit ein Beitrag zum Verständnis genetischer Risikofaktoren in der deutschen Bevölkerung geschaffen werden, zum anderen war es das Ziel, diese Daten in sich formierende internationale Projekte zu integrieren. Die zu Pandemiebeginn bestehenden Rahmenbedingungen (z. B. Ausgangsbeschränkungen, Zeitdruck in Bezug auf die Gewinnung neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse, siehe Abschnitt 4) bestimmten dabei sowohl Rekrutierungsstrategie als auch Studiensetting. Aufgrund der insbesondere zu Beginn der Pandemie geringen Anzahl an Infizierten in Deutschland wurde im Rahmen der BoSCO-Studie eine retrospektive Falluntersuchung gestaltet, die uns eine effektive sowie kontaktarme Rekrutierung SARS-CoV-2-infizierter Teilnehmender ermöglichte. Dies bringt jedoch mit sich, dass die Ergebnisse nicht als Repräsentation der Gesamtbevölkerung interpretiert werden können. Dies liegt unter anderem daran, dass wir einen Selektionsfehler (engl. *selection bias*) in der BoSCO-Kohorte nicht ausschließen können (Heckman, 1979). Durch die Rekrutierung von Probanden durch die Homepage des UKB liegt es nahe, dass vermehrt Probanden mit medizinischem Interesse und überdurchschnittlichem Bildungshintergrund angesprochen wurden. Aufrufe in Zeitungen und Mundpropaganda durch Studienmitarbeiter förderten ebenfalls eine Selektion von Probanden mit bildungsnahem Hintergrund. Hierzu ergänzend lässt sich außerdem feststellen, dass so besonders berufstätige Menschen rekrutiert wurden und diese häufig gesünder leben als der Durchschnitt der Gesamtbevölkerung (sog. *healthy worker effect*) (Li und Sung, 1999). Darüber hinaus war von Beginn an zu erwarten, dass die BoSCO-Studie aufgrund der limitierten Probandenanzahl im populationsbasierten Rekrutierungsarm allein nur eine geringe statistische Power hat und die Integration in internationale Projekte wurde so von Beginn an eingeplant. Besonders bei der Analyse der Merkmale aus dem Abschnitt „Allgemeine Angaben“ eignet sich die retrospektive Fallstudie aus den bisher genannten Gründen nur sehr limitiert dazu, epidemiologische Fragestellungen zu beantworten. Dies lässt sich unter anderem auf die Korrelation zwischen einigen Merkmalen, wie zum Beispiel dem Geschlecht und Bildungsgrad zurückführen. Die Untersuchung solcher Merkmale erfordert am ehesten große,

systematische Kohortenstudien. Ein Beispiel für ein solches Projekt ist das „Nationale Pandemie Kohorten Netz“ (NAPKON) (Nationales Pandemie Kohorten Netz, 2023). Trotz der genannten Aspekte sind die BoSCO-Studienergebnisse – je nach zu untersuchenden Aspekten - mit Daten aus der Allgemeinbevölkerung vereinbar, wie es in der folgenden Diskussion dargestellt wird.

In Bezug auf die Rekrutierungsstrategie wurden besonders in internationalen Studien andere Methoden angewendet, die sich auf eine bereits vor der Pandemie besser ausgebaute Infrastruktur, Datensammlung und die Verfügbarkeit elektronischer Gesundheitsakten zurückführen lassen. Ein Beispiel hierfür ist die Analyseplattform *OpenSafely* aus Großbritannien, die 40 % aller Patienten in Großbritannien abdeckt (Williamson et al., 2020). Die Plattform bietet ein Fundament für die schnelle Etablierung von Studien mit geringem logistischem Aufwand. Dies könnte auch in Deutschland eine vielversprechende Methode sein, um wissenschaftliche Untersuchungen in potenziell weiteren Epi-/ Pandemien effektiver zu gestalten. Hier existieren derartige Register zum Zeitpunkt der Untersuchungen für diese Arbeit noch nicht.

b) Klinische Einteilung der Krankheitsverläufe

Zentrale Voraussetzung für die Einordnung der Probanden in die jeweiligen Fall- und Kontrollgruppen war eine systematische Einteilung der Krankheitsverläufe. Diese erfolgte anhand der von der WHO veröffentlichten Schweregrad-Klassifikation, welche zunächst auf einer Skala von 0-8 erstellt und später auf 0-10 erweitert wurde (Marshall et al., 2020). Die Erweiterung umfasste eine Differenzierung zwischen Probanden mit WHO 2 (symptomatisch, eigenständig) und 3 (symptomatisch mit benötigter Hilfeleistung). Dies stellte eine Herausforderung für die Datenanalyse dar, da der initial erstellte Fragebogen keine Frage nach dem Grad der stattgehabten Unterstützung enthielt und somit keine direkte Zuordnung zu WHO 2 und 3 möglich war. Nach internem Konsens im Studienteam wurden Teilnehmende der WHO-Stufe 3 zugeordnet, wenn sie entweder 1) einen Arzt im Rahmen von COVID-19 besucht hatten, 2) Fieber von $\geq 39^\circ$ oder 3) mindestens vier der ersten acht abgefragten Symptome unter dem Abschnitt „Informationen zum Verlauf der COVID-19-Erkrankung“ mit „Ja“ beantwortet hatten. Im Verlauf der Rekrutierung stellten wir jedoch fest, dass einige Teilnehmende aufgrund von Unsicherheiten oder zur Sicherung der Diagnose einen Arzt aufgesucht hatten, was entsprechend nichts mit dem

Schweregrad der Infektion zu tun hatte. Ein Arztbesuch war somit nicht zwangsläufig mit einem schwereren Krankheitsverlauf assoziiert. Und auch das Kriterium, dass mindestens vier der ersten acht gelisteten Symptome des Fragebogens vorhanden sein mussten, ergab den Nachteil, dass moderat Erkrankte, die eher unter im Fragebogen weiter hinten gelisteten Symptomen litten, fälschlicherweise der WHO-Klasse 2 zugeteilt wurden. Obwohl die Unterteilung in WHO-Klasse 2 und 3 weitergeführt wurde, ist die Trennschärfe hier also eingeschränkt. Für die genetischen Untersuchungen war dies jedoch nicht relevant, da hier alle WHO-Klassen zwischen 1 und 3 als „*non-hospitalized mild*“ zusammengefasst wurden.

c) Ein- und Ausschlusskriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmende erwiesen sich als geeignet für die Selektion der Probanden. Einerseits garantierten diese die Einhaltung ethischer Aspekte sowie der Sicherheitsmaßnahmen im Sinne der Probanden (Mindestalter von 18 Jahren). Andererseits wurden die Kriterien so gewählt, dass eine möglichst große Anzahl an Probanden miteingeschlossen werden konnte, welche die relevanten Kriterien zur Beantwortung der Studienfrage erfüllten (insbesondere die Infektion mit SARS-CoV-2). Das Kriterium der Haushaltsangehörigkeit erwies sich als logistischer Vorteil bei der Auswahl potenzieller Studienteilnehmer und als geeignetes Mittel, um einheitliche Entscheidungen bei der Wahl dieser zu treffen. Ein Nachteil der Haushaltszugehörigkeit stellte jedoch die Tatsache dar, dass Angehörige eines Haushalts häufig genetisch miteinander verwandt sind. Für die Fall-Kontroll-Studien in genetischen Untersuchungen werden jedoch nicht-verwandte Probanden benötigt, wodurch ein Teil der Probanden für die Untersuchungen wegfiel. Eine weitere Herausforderung im Rahmen der Rekrutierung waren Bedenken seitens der Interessenten, bezüglich der Abgabe einer Speichelprobe zum Zweck genetischer Untersuchungen. Diese wurden in Gesprächen zur Studieninformation geäußert.

Trotz der Herausforderungen wurde im Rahmen der BoSCO-Studie eine umfassende Kohorte etabliert, zu der wir ausführliche Phänotypinformationen sammeln konnten, sowie die Möglichkeit einer Rekontaktierung der Probanden erhielten. Letzteres stellt insbesondere in Hinblick auf Long COVID und andere postakute Komplikationen eine essenzielle Grundlage für weitere Untersuchungen in diesem Feld dar. Wie in der

deskriptiven Analyse gezeigt, waren die WHO-Scores der Studienteilnehmenden zum Analysezeitpunkt eher durch milde Verläufe gekennzeichnet. Um genetische Risikofaktoren zu identifizieren, die zu schweren Verläufen von COVID-19 beitragen, musste jedoch die Zahl der schwerbetroffenen oder zumindest hospitalisierten Probanden erhöht werden. Dies geschah durch die Kooperation mit deutschen Unikliniken, an denen jeweils eigene COVID-19-Studien mit der Zustimmung zu genetischen Untersuchungen aufgesetzt worden waren. Trotz dieser Erweiterung auf insgesamt 849 Probanden sowie der Repräsentation aller Schweregrade reichte die Größe der Kohorte nicht aus, um in den *BoSCO-extended* GWAS-Analysen statistisch signifikante Ergebnisse zu erzielen. Dies war aufgrund der erwarteten, multifaktoriellen Ätiologie von COVID-19 nicht überraschend. So wurden für statistisch belastbare GWAS-Ergebnisse anderer Volkskrankheiten auch mehrere tausend Probanden untersucht, wie sich am Beispiel der bisher größten GWAS-Untersuchung zu Infektionskrankheiten, in der über 200 000 genotypisierte Probanden untersucht wurden, zeigt (Tian et al., 2017). Ein weiteres Beispiel stellt eine GWAS-Untersuchung von 2007 dar, in der insgesamt 14 000 Fälle untersucht wurden, um genetische Risikofaktoren bei häufigen Erkrankungen wie z. B. koronarer Herzkrankheit zu identifizieren (The Wellcome Trust Case Control Consortium, 2007). Aus diesem Grund wurden der *BoSCO-extended* Datensatz in internationale Projekte eingegliedert, von denen das Größte die internationale COVID-19 HGI darstellt (The COVID-19 Host Genetics Initiative, 2020). Durch den Beitrag zahlreicher Studien konnte so über die Zeit ein ausreichend großes Probandenkollektiv erstellt werden, welches schließlich zu statistisch signifikanten Ergebnissen führte (siehe Abschnitt 3.3.1).

d) Fragebogen

Der Fragebogen wurde zu Beginn der Pandemie etabliert und inhaltlich an die COVID-19 HGI angepasst. Hierbei erarbeiteten internationale Gruppen in interdisziplinärer Zusammenarbeit heraus, welche Informationen für das genetische Verständnis von SARS-CoV-2 und COVID-19 sowie die Interpretation möglicher Ergebnisse relevant sind. Zudem wurde diskutiert, welche Faktoren man als Störvariablen ausschließen müsse, wie z. B. bestimmte Vorerkrankungen und deren Relevanz. Ziel war es dabei stets, einen Fragebogen zu erstellen, der eine Vielzahl an Informationen erhebt und dabei gleichzeitig so einfach wie möglich gehalten wird, um einen breiten Einsatz zu garantieren. Zum

Zeitpunkt der Erstellung des Fragebogens war nur wenig zu den Übertragungswegen und der Infektionsdynamik von SARS-CoV-2, den klinischen und genetischen Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf, den Krankheitsverläufen, sowie Langzeitkomplikationen bekannt. Aus diesem Grund wurde der Fragebogen im Verlauf der Pandemie immer wieder basierend auf den neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen aktualisiert. So wurde z. B. mit der Etablierung der ersten Impfstoffe die Frage nach der Immunisierung und dem jeweiligen Impfstoffhersteller ergänzt. Informationen, die sich als irrelevant für die Thematik herausstellten, wurden außerdem aus dem Fragebogen entnommen. Die spezifischen inhaltlichen Limitationen des Fragebogens werden im Kontext der Ergebnisse weiter unten diskutiert.

Mit einem finalen Umfang von 12 Seiten war der Fragebogen inhaltlich sehr umfangreich. An einigen Stellen erforderte die Beantwortung der Fragen einen hohen medizinischen Wissensstand, was bei der Datenanalyse beachtet werden muss, da es hierdurch gegebenenfalls zu ungenauen Angaben der Probanden gekommen sein könnte. Hierzu gehörten die „Angaben zu bestehenden (Vor-)erkrankungen“ mit detaillierten Fragen zu bestehenden Vorerkrankungen der Probanden sowie der Abschnitt „Informationen zum Krankenhausaufenthalt“. Fragen aus dem letzteren Abschnitt waren nur für einen geringen Anteil der Teilnehmenden von Relevanz, konnten von diesen jedoch aufgrund meist fehlender medizinischer Kenntnisse zum Teil nur unzureichend beantwortet werden. Die uns vorliegenden Entbindungen der ärztlichen Schweigepflicht erlaubten uns in solchen Fällen Arztbriefe und medizinische Dokumente von den jeweils behandelnden Ärzten einzufordern, um die fehlenden Informationen auf diesem Wege zu ergänzen.

Die Retrospektive der Studie hat außerdem den Nachteil, dass sich Probanden im Rahmen der Studienteilnahme nicht mehr an alle Details ihres Erkrankungsverlaufs erinnern konnten und es zu ungenauen Angaben gekommen sein könnte (engl. *recall bias*) (Schmier und Halpern, 2004). Wissenschaftliche Untersuchungen ergaben jedoch, dass die Erinnerungen an Symptome, verglichen mit anderen Faktoren wie z. B. Schmerzintensität besser ausgeprägt sind (Schmier und Halpern, 2004). Eine Alternative wäre gewesen, den Fragebogen von dem jeweils behandelnden Arzt ausfüllen zu lassen. Dennoch entschieden wir uns für die Datenerhebung in Form eines Probanden-Fragebogens, da der zeitliche Aufwand für die behandelnden Ärzte in den Krankenhäusern unter Pandemiebedingungen nicht tragbar gewesen wäre und der

Teilnahmeaufwand so auf ein geringes Maß reduziert werden konnte. Zudem gab es einen Großteil an Probanden, der keine ärztliche Behandlung im Rahmen von COVID-19 erhalten hatte. Probanden, die Probleme beim Ausfüllen des Fragebogens hatten, konnten außerdem telefonisch mit einem Studienmitarbeitenden in Kontakt treten und Rückfragen so direkt klären.

Im sechsten Abschnitt „Medikamente/ Behandlung“ wäre zudem eine Präzisierung des Zeitraums erforderlich gewesen, in dem gegebenenfalls Medikamente eingenommen wurden. Aufgrund der Formulierung der Fragestellung konnte bei der Auswertung der Daten nicht differenziert werden, ob ein Medikament bereits vor der SARS-CoV-2-Infektion eingenommen wurde oder im Rahmen einer Therapie von COVID-19. Somit konnten die Angaben dieses Abschnitts in den Analysen nicht verwertet und demnach auch nicht in der Diskussion betrachtet werden.

4.1.2 HGI- und Subtyp-Analysen

Bei der Interpretation der Ergebnisse sollten die Herausforderungen beachtet werden, die bei der Etablierung einer derart großen Kohorte zur Durchführung von GWAS unter Pandemie-Bedingungen entstanden sind. So stellte die Definierung der Phänotypen und Kontrollen eine Herausforderung dar, um die Analyse vergleichbar mit anderen, im Design sehr unterschiedlichen, Studien zu machen. Das Spektrum dieser Studien war sehr breit und umfasste, wie bereits erwähnt, klinische (Ellinghaus et al., 2020; Pairo-Castineira et al., 2021), Biobank-basierte Studien und Studien mit Daten kommerzieller Projekte (Shelton et al., 2021). Besonders herausfordernd war dabei die Analyse von mit der Suszeptibilität assoziierten Risikofaktoren, da der Ablauf der Virusexposition einen schwer nachvollziehbaren Faktor darstellt. In der HGI-Studie dienten populationsbasierte Daten als Kontrollen, die den Personen mit nachgewiesener SARS-CoV-2-Infektion gegenübergestellt wurden. Die Wahl der Kontrollen könnte teilweise zu einer fehlerhaften Klassifizierung geführt haben, durch die einige Kontrollen dem Virus potenziell gar nicht exponiert waren und ein Vergleich mit den SARS-CoV-2-Infizierten somit keine Unterschiede in der Infektionsanfälligkeit ableiten lässt (The COVID-19 Host Genetics Initiative, 2020). Insgesamt stimmten die Ergebnisse dennoch mit anderen Studien, die COVID-19-Erkrankte mit negativ getesteten Personen des gleichen Haushalts verglichen, überein (Roberts et al., 2022). Insbesondere in Hinblick auf Vorhersage, Prävention und

Prädiktion in der Gesamtbevölkerung ist außerdem zu beachten, dass jede beitragende Studie ihren eigenen Selektions- und Erfassungsbias hatte. Daher sind die Ergebnisse außerhalb der Studienpopulation nur eingeschränkt repräsentativ. Zur Reduktion der Verzerrung wurden ohne Vorauswahl vorhandene Daten aus Beobachtungsstudien mit unterschiedlichsten Rekrutierungsstrategien angewendet, darunter z. B. Studien basierend auf nationalen Gesundheitssystemen oder Studien basierend auf stationär behandelten Patienten. Durch das Unterlassen einer Selektion konnte schließlich auch ein breites Spektrum an verschiedensten Phänotypen und insbesondere eine hohe Anzahl schwerer COVID-19-Fälle erreicht werden, die letztlich auch zu aussagekräftigen Ergebnissen führten.

Von besonderer Bedeutung in der Genetik, aber auch in der biomedizinischen Forschung generell, ist die Analyse von Probanden nicht-europäischer Herkunft. Im Allgemeinen herrscht in der Medizin diesbezüglich ein Ungleichgewicht vor (Rubin, 2021). Die Thematik gewann insbesondere in den letzten Jahren zunehmend an Aufmerksamkeit und stellt eine immense Herausforderung für die Interpretation von Studienergebnissen und insbesondere deren Anwendung außerhalb des Studiensettings dar. Teilnehmende nicht-europäischer Herkunft sind in den meisten Untersuchungen deutlich unterrepräsentiert, obwohl diese von bestimmten Erkrankungen überdurchschnittlich häufig betroffen sind. So haben beispielweise in den Vereinigten Staaten von Amerika hispanische Amerikaner die höchste Prävalenz bei der nicht-alkoholischen Fettleber und asiatische Amerikaner haben ein besonders hohes Risiko, sich mit Hepatitis-B zu infizieren (Rubin, 2021). Eine wichtige Rolle spielt dabei die Unterrepräsentation von Personen nicht-europäischer Ethnizität im Forschungspersonal (Rubin, 2021). Entsprechend wurde in den HGI-Analysen versucht, nicht-europäische Probanden in die Untersuchungen einzuschließen, was jedoch bisher nur in begrenzter Anzahl möglich war. Daher sollten sich Untersuchungen mit besonderem Fokus auf die Integration bisher unterrepräsentierter Bevölkerungsgruppen etablieren, um den Einfluss genetischer Wirtsfaktoren in diesen Gruppen noch besser zu verstehen und populationsübergreifende Prädiktionsalgorithmen zu entwickeln. Auch die HGI plant zum Zeitpunkt des Schreibens zukünftige Publikationen populationspezifischer Ergebnisse, sobald entsprechende Fall-Kontrollzahlen erreicht werden (The COVID-19 Host Genetics Initiative, 2020).

Generell werden sich in Zukunft weitere Studien verschiedener Designs sowie internationale Kooperationen anschließen müssen, um die Erforschung wirtsgenetischer Faktoren mit Einfluss auf COVID-19 weiter zu untersuchen. Die Wissenschaft wird sich hier zunehmenden Herausforderungen stellen müssen, insbesondere in Bezug auf neu auftretende Virus-Stämme, sowie immer heterogener werdenden Immunisierungsschemas (aufgrund unterschiedlicher Impfstoffe, Reihenfolgen und Reinfektionen), die die Untersuchungen im Vergleich zu Beginn der Pandemie erschweren werden. Ebenso wird es weitere Untersuchungen benötigen, um die biologischen Hintergründe und klinische Anwendung weiter zu analysieren (The COVID-19 Host Genetics Initiative, 2020). Um zum wissenschaftlichen Fortschritt beizutragen, veröffentlicht die HGI in regelmäßigen Abständen aktuelle Daten auf ihrer offiziellen Website (www.covid19hg.org).

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Studienverlauf und -kollektiv

Die Teilnahmeanfragen weisen im Laufe des Beobachtungszeitraums starke Schwankungen auf, die mit der Höhe der Inzidenzschwankungen in Deutschland ab Juni 2020 weitgehend übereinstimmen (Bundesministerium für Gesundheit, 2023). Das Sommertief sowohl bei den Teilnahmeanfragen als auch bei der Anzahl der Neuinfektionen deutschlandweit legt eine Abhängigkeit der Jahreszeiten bzw. des Klimas nahe, welches die Rekrutierung während der Sommermonate erschwerte. Eine bedeutende Rolle spielt dabei das jahreszeitenabhängige Sozialverhalten. So verbringen Menschen in den kalten Wintermonaten mehr Zeit in Innenräumen, in denen das Übertragungsrisiko deutlich höher ist als im Außenbereich (Bulfone et al., 2021). Zudem weisen verschiedene Studien darauf hin, dass Sonnenlicht und Hitze zu einer Reduktion der Ausbreitung von SARS-CoV-2 beitragen können (Chen et al., 2021). Eine Abhängigkeit der Jahreszeiten in der Infektionsausbreitung konnte außerdem bereits für andere typische „Erkältungsviren“ wie Adenoviren und verschiedene Coronaviren gezeigt werden (Shaw Stewart, 2016). Dies lässt sich unter anderem auf die erhöhte Infektanfälligkeit des Wirts bei kühlen Außentemperaturen zurückführen (Shaw Stewart, 2016). Die Tatsache, dass das Teilnahmeinteresse besonders zu Beginn der Studie (Mai

2020) sehr hoch war, könnte auch durch die Neuartigkeit des Virus und die daraus folgende Motivation als Infizierter zu wissenschaftlichen Studien beizutragen, bedingt sein. Im Laufe der Pandemie gewann COVID-19 zunehmender Normalität und demnach besteht die Möglichkeit, dass Infizierte immer weniger an der Teilnahme an Studien interessiert waren. Zum Zeitpunkt der Untersuchungen bleibt abzuwarten, ob das gesellschaftliche Interesse und die Teilnahme an Studien zu COVID-19 mit dem Auftreten neuer Virusstämme bzw. bei dadurch steigender Mortalität, ebenso wie durch zunehmende Präsenz postakuter Folgen von COVID-19, wie z. B. Long COVID, in Zukunft wieder steigen wird.

4.2.2 Allgemeine Angaben

a) Geschlechterverteilung

Die demographische Analyse der Zusammensetzung der BoSCO-Kohorte zeigt, dass Frauen mit einem Anteil von rund 56 % sowohl am Gesamtkollektiv als auch den positiv Getesteten etwas häufiger vertreten waren als männliche Teilnehmer. Die Zahlen liegen in einem ähnlichen Bereich wie Studien mit vergleichbar großen Datensätzen aus ähnlich frühen Zeitpunkten der Pandemie. In einer Studie von Just et al. waren Frauen mit einem Anteil von 58,5 % am Gesamtkollektiv sowie mit 65 % unter den SARS-CoV-2-Infizierten ebenfalls häufiger vertreten (Just et al., 2020). Von den zitierten Studien sowie der BoSCO-Studie zu unterscheiden sind die bundesweiten Analysen, die auf von Gesundheitsämtern dem RKI übermittelten Fällen basieren und keine aktive Teilnahme voraussetzten. Ein Bias ist hier somit nicht zu erwarten. Die bundesweiten Analysen in Deutschland zeigen einen Frauenanteil von 51 % und einen Männeranteil von 49 % unter den Infizierten (Robert Koch-Institut, 2022) und liegen somit ebenfalls in einem ähnlichen Bereich wie die Daten der BoSCO-Studie. In der Literatur finden sich auch Studien, die sich explizit mit dem Einfluss der Geschlechter auf COVID-19 auseinandersetzen. Auch hier zeigen sich lediglich geringfügige, geschlechtsabhängige Unterschiede in der Suszeptibilität mit einem Verhältnis von 1:0,9 (Männer:Frauen) (Ortolan et al., 2020). Insgesamt lässt sich festhalten, dass sich daraus kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der Infektionen zwischen Männern und Frauen ableiten lässt. Der insgesamt höhere Frauenanteil unter den Teilnehmenden der BoSCO-Studie könnte auf Selektionseffekte im Rahmen der Rekrutierungsstrategie zurückzuführen sein. So wurden

durch die internen Aufrufe im UKB viele Angestellte des Gesundheitswesens rekrutiert. Bundesweit ist der Anteil von Frauen im Personal dort mit 75 % deutlich höher als der Männeranteil (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2023), weshalb Teilnahmeaufrufe vermutlich mehr Frauen als Männer erreicht haben. Am Beispiel der UK-Biobank-Kohorte zeigt sich außerdem, dass Frauen häufiger an Rekrutierungen teilnehmen als Männer. Eine Analyse zeigte, dass Frauen nach Einladung zur Teilnahme mit einer Quote von 6,4 % eher an der Rekrutierung teilnahmen im Vergleich zu Männern (5,1 %) (Fry et al., 2017). All diese Aspekte verdeutlichen nochmal, dass verschiedene Faktoren erheblichen Einfluss auf die Zusammensetzung der Kohorte haben und die BoSCO-Studie somit nicht repräsentativ ist. Ein deutlicher Geschlechterunterschied zeigt sich jedoch bei Betrachtung der Krankheitsverläufe. In der BoSCO-*extended* Analyse, die vorwiegend schwere Verläufe umfasste, waren Männer mit einem Anteil von rund 72 % deutlich in der Mehrzahl. Die Daten decken sich mit den Ergebnissen zahlreicher Untersuchungen hospitalisierter Probanden, in denen Männer deutlich häufiger einen schweren COVID-19 Verlauf und letalen Ausgang erlitten als Frauen (Docherty et al., 2020; Wang et al., 2020; Richardson et al., 2020; Li et al., 2020; Chen et al., 2020; Williamson et al., 2020). Eine Analyse aus China im Februar 2020 zeigt, dass bereits zu Beginn der Pandemie fast doppelt so viele infizierte Männer an COVID-19 starben (2,8 %), im Vergleich zu Frauen (1,7 %)

(The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team, 2020). Die genauen Gründe hierfür sind bisher nicht vollständig identifiziert worden. Erste Untersuchungen zeigen jedoch, dass die im Rahmen schwerer COVID-19-Verläufe auftretenden „Zytokinstürme“, die mit einem Organversagen einhergehen können (Tufan et al., 2020), bei Frauen in deutlich geringerem Ausmaß auftreten im Vergleich zu Männern. Dies lässt sich u.a. auf eine geringere Synthese an entzündungsfördernden Zytokinen wie Interleukin-6 zurückführen (Conti und Younes, 2020), dessen Mechanismus noch nicht vollständig aufgeklärt ist und in zukünftigen Studien untersucht werden muss.

b) Altersverteilung in Abhängigkeit der WHO-Klassifikation

Das Spektrum der Altersgruppen des BoSCO-Probandenkollektivs wurde deutlich von jüngeren Teilnehmern dominiert. Knapp 75 % der Teilnehmer waren unter 60 Jahren alt. 40-59-Jährige machten den größten Anteil aus (42,48 %), gefolgt von den 20-39-Jährigen (32,33 %). Das Durchschnittsalter des BoSCO-Probandenkollektivs lag bei 46,65 Jahren. Die Daten stimmen somit mit den Zahlen anderer Datensätze mit ebenfalls mild betroffenen Probanden überein (Just et al., 2020). Eine Ursache für die Dominanz jüngerer Altersgruppen könnte die Pandemiedynamik der ersten Monate darstellen, in der die BoSCO-Studie einen besonders hohen Andrang erfuhr. In dieser Zeit waren deutschlandweit zwei Drittel der Infizierten jünger als 60 Jahre alt (Schilling et al., 2020). In der zweiten Welle wurden zwar vermehrt COVID 19-Ausbrüche in Alten-/ Pflegeheimen und in Krankenhäusern beobachtet (Schilling et al., 2021), deren Bewohner und Patienten wurden durch unsere Rekrutierung jedoch nur selten erreicht. In der BoSCO-Analyse wiesen Menschen < 40 Jahren größtenteils milde Verläufe auf. Kein Teilnehmer dieser Altersgruppe wurde stationär aufgenommen. Bei den 40-59-Jährigen wurde bereits ein größerer Anteil stationär aufgenommen. Insgesamt waren knapp 31 % der hospitalisierten BoSCO-Probanden zwischen 60 und 79 Jahren alt. Es lässt sich insgesamt feststellen, dass der Anteil der Hospitalisierungen mit zunehmendem Alter in der BoSCO-Kohorte steigt. Dies deckt sich mit den Ergebnissen einer RKI-Analyse anhand der bundesweit gemeldeten Infektionszahlen bis Oktober 2020. Diese ergeben einen Anteil von 95 % an mild Erkrankten unter den 20-39-Jährigen. Bei infizierten Patienten ≥ 80 Jahren betrug der Anteil der Hospitalisierten hingegen knapp 50 % (Schilling et al., 2020).

Ein Zusammenhang des Alters und der Schwere des Verlaufs bestätigte sich auch in der BoSCO-*extended* Analyse. Hier war der Großteil der Probanden mit einem Anteil von 39 % zwischen 60 und 79 Jahren alt, gefolgt von den 40-59-Jährigen (34,45 %). Hier zeigt sich schon eine deutlich stärkere Präsenz der älteren Teilnehmenden im Vergleich zu der BoSCO-Analyse mit hauptsächlich mild Erkrankten. Eine Vielzahl an Studien hat sich bereits mit diesem Thema beschäftigt und in Zusammenschau der Ergebnisse zeigt sich ein klarer Zusammenhang zwischen dem Risiko eines schweren COVID-19-Verlaufs und steigendem Alter (Petrilli et al., 2020; Chen et al., 2020; Williamson et al., 2020). Die Analysen unseres Datensatzes lassen sich in die Reihe dieser Ergebnisse einordnen und spiegeln wider, was bereits aus zahlreichen Untersuchungen hervorgegangen ist.

c) Body Mass Index

Übergewicht, gemessen durch den Body Mass Index, wurde bereits zu Beginn der Pandemie als relevanter Risikofaktor für schwere Verläufe identifiziert (Cai et al., 2020). In der Literatur finden sich hierzu zahlreiche Studien. Eine dieser kommt zu dem Ergebnis, dass das Risiko eines letalen Ausgangs mit zunehmender Adipositas deutlich steigt (Williamson et al., 2020). Dies stimmt auch mit den Ergebnissen weiterer Studien überein. Auch eine weitere Analyse zeigt bei adipösen Patienten ein erhöhtes Risiko für eine stationäre Aufnahme und Tod durch Adipositas, insbesondere bei Erkrankten < 65 Jahren (Kompaniyets et al., 2021). Eine andere Studie zeigt sogar bereits ab einem BMI von 23 kg/m² (Normalgewicht) ein steigendes Risiko für stationäre Behandlungen (Gao et al., 2021). Die BMI-Verteilung der Probanden der BoSCO-Studie bestätigt zumindest, dass Probanden mit milden Verläufen (WHO 1-3) in der Mehrheit normalgewichtig waren. Bei Probanden mit schweren Verläufen zeigte sich kein klarer Zusammenhang, u.a. aufgrund der geringen Probandenanzahl mit WHO \geq 4. Im BoSCO-*extended* Kollektiv war die Mehrheit der Probanden prä-adipös (37,50 %). Erst an zweiter Stelle folgten normalgewichtige (31,94 %), gefolgt von adipösen Probanden (27,78 %). In Zusammenschau der beiden Kohorten lässt sich feststellen, dass prä-adipöse Probanden häufiger in der Gruppe der schwer Erkrankten beziehungsweise in der BoSCO-*extended* Kohorte vertreten waren. Dies reflektiert die aufgrund der epidemiologischen Daten erwartete Verteilung.

4.2.3 Angaben zu Einfluss- oder Risikofaktoren

Insbesondere bei der Diskussion der Einfluss- und Risikofaktoren muss erneut beachtet werden, dass die BoSCO-Studie aufgrund ihrer begrenzten Probandenanzahl keine repräsentative Studie ist und daher basierend auf den Ergebnissen keine generell gültigen Aussagen getroffen werden können. Die zu beachtenden Aspekte werden in Abschnitt 4.1.1. genauer erläutert.

a) Blutgruppenverteilung

Sowohl in der Gruppe der infizierten Probanden als auch bei den Nicht-Infizierten war Blutgruppe A (43,01 %) am häufigsten vertreten, gefolgt von Blutgruppe 0 (40,41 %). Danach folgten in absteigender Häufigkeit Blutgruppe B (12,56 %) und AB (4,15 %). Die

Verteilung der Blutgruppen stimmt mit den Daten der deutschen Gesamtbevölkerung überein (Deutsches Rotes Kreuz, 2020). Dennoch lässt sich aufgrund der fehlenden Repräsentanz der BoSCO-Studie anhand der Ergebnisse noch keine Aussage über die Rolle der Blutgruppe bei COVID-19 machen. Aus den Ergebnissen größerer, systematischer Studien zu diesem Thema lässt sich jedoch ableiten, dass Blutgruppe 0 mit einem geringeren Infektionsrisiko verbunden war (Zietz et al., 2020). Inzwischen konnten außerdem genetische Studien, wie die HGI-Untersuchungen (The Host Genetics Initiative, 2021), einen Zusammenhang zwischen dem Infektionsrisiko und den Blutgruppen identifizieren (siehe Abschnitt 4.2.7). Darüber hinaus wurden auch Studien zum Thema der Blutgruppenkompatibilität und deren Einfluss auf das Übertragungsrisiko von SARS-CoV-2 durchgeführt, deren Ergebnisse jedoch nicht eindeutig sind. Eine Studie kam zu dem Ergebnis, dass eine ABO-Inkompatibilität mit einem geringeren Übertragungsrisiko assoziiert ist (Boukhari et al., 2021). Eine weitere Untersuchung konnte keinen Zusammenhang feststellen (Janda et al., 2022). Die Studien bieten jedoch eine Grundlage für weitere Untersuchungen, sowie eine Idee dafür, welche Analysen anhand des BoSCO-Datensatzes in Zukunft noch stattfinden könnten.

4.2.4 Angaben zu bestehenden Vorerkrankungen

BoSCO-Probanden ohne Vorerkrankungen sind insbesondere in den WHO-Gruppen 1-4 vertreten (24,62-100 %), während Probanden ab WHO 5 mit zunehmend schwerem COVID-19-Verlauf auch mehr Vorerkrankungen aufweisen. In den Gruppen WHO 5-9 gibt nur noch ein geringer Probandenanteil (0-22,22 %) an, nicht vorerkrankt zu sein. Insgesamt weisen rund 70 % der BoSCO-Probanden mindestens eine Vorerkrankung auf. Vergleicht man dies mit anderen Analysen, ist der Anteil überraschend hoch. So lag der Anteil in Studien mit hospitalisierten -und somit schwerer erkrankten Probanden als den BoSCO-Teilnehmenden- zwischen 68 und 74 % und somit nicht höher als in der BoSCO-Studie, wie es zu erwarten gewesen wäre (Rieg et al., 2020; Grasselli et al., 2020). Als Ursache kann in Betracht gezogen werden, dass z. B. das Vorliegen einer Allergie in der BoSCO-Analyse ebenfalls als Komorbidität erfasst wurde, während die zitierten Studien nur eine Auswahl schwerer Vorerkrankungen miteinbeziehen und somit vermutlich weniger Vorerkrankungen erfasst wurden. Ergänzend können die Ergebnisse des BoSCO-*extended* Kollektivs hinzugezogen werden. Für diese lagen uns nur bei 119

Probanden ausreichende Informationen für die Auswertung vor. Hier sind insgesamt 59,66 % der Probanden mit mindestens einer Diagnose vorerkrankt. Mit Ausnahme der WHO-Gruppen 4 und 6 dominieren vorerkrankte Probanden in allen Gruppen.

Bei der Etablierung des Fragebogens für die BoSCO-Probanden wurde ein breites Spektrum an Vorerkrankungen einbezogen, das zum damaligen Zeitpunkt alle relevanten, potenziellen Risiko-Erkrankungen erfasste. Aufgrund der Größe und Art der BoSCO-/BoSCO-*extended* Studie ergaben diese, wie zu erwarten, diesbezüglich keine signifikanten Ergebnisse. Seit Beginn der Pandemie bis zum Zeitpunkt der in dieser Arbeit erläuterten Untersuchungen wurde vor allem eine Vielzahl an Fallserien etabliert, aus denen sich schon Zusammenhänge bezüglich der Art der Vorerkrankungen und dem damit einhergehenden Risiko ableiten lassen. In den Studien ist die arterielle Hypertonie mit Abstand die häufigste Komorbidität (49-56,6 %) (Grasselli et al., 2020; Richardson et al., 2020). Aber auch eine Vielzahl anderer Erkrankungen, z. B. Diabetes mellitus, Herz-Kreislaufkrankungen, sowie neurologische Erkrankungen korrelieren mit einem erhöhten Risiko für schwere Verläufe und Letalität (Grasselli et al., 2020; Richardson et al., 2020; Williamson et al., 2020). Eine Analyse von über 44 000 infizierten Fällen in China unterstreicht das Risiko, das von spezifischen Vorerkrankungen ausgeht. Während der Fall-Verstorbenen-Anteil unter allen Infizierten bei 2,3 % lag, war der Anteil bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen mit 10,5 % deutlich höher. Auch bei Patienten mit Diabetes betrug der Anteil 7,3 % und bei Patienten mit arterieller Hypertonie lag der Fall-Verstorbenen-Anteil bei 6 % (The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team, 2020). In Zusammenschau der Studienergebnisse zeigt sich, welchen immensen Einfluss bestimmte Vorerkrankungen auf den COVID-19-Schweregrad haben.

4.2.5 Informationen zum COVID-19-Verlauf

a) Symptomverteilung der Studienteilnehmenden

Als häufigste Symptome gaben die BoSCO-Probanden Müdigkeit, Geschmacks- und Geruchsverlust, Kopfschmerzen, Husten, laufende Nase und Fieber an. Die Rangfolge der Symptommhäufigkeit variiert dabei leicht zwischen den Geschlechtern, zeigt jedoch keine erheblichen Diskrepanzen. Vergleichbare Studien aus ähnlichen Zeiträumen, die sich die Erfassung der Symptomverteilung bei COVID-19 zum Ziel gesetzt haben,

basieren in den meisten Fällen auf den Daten stationär und intensivmedizinisch behandelter Patienten. Dies lässt sich darauf zurückführen, dass aufgrund zu diesem Zeitpunkt begrenzter Ressourcen eine SARS-CoV-2-Diagnostik vor allem bei bereits hospitalisierten Patienten stattfand und die Dunkelziffer in der Normalbevölkerung noch sehr hoch war. Eine auf einer Umfrage basierende Datenanalyse kam zu Ergebnissen, die mit denen der BoSCO-Studie weitgehend vereinbar sind (Helix, 2020). Leichte Diskrepanzen zwischen beiden Studien sind z. B. bei der Betrachtung dermatologischer Symptome zu verzeichnen. So gaben BoSCO-Probanden in rund 22 % der Fälle an, im Rahmen von COVID-19 an überempfindlicher Haut gelitten zu haben. In der Helix-Studie gehörte überempfindliche Haut hingegen zu den häufigsten Symptomen. Der Anteil lag hier fast doppelt so hoch, bei ganzen 40 % (Helix, 2020). Die Diskrepanzen könnten unter anderem darauf zurückzuführen sein, dass die Wahrnehmung überempfindlicher Haut interindividuell sehr unterschiedlich sein kann und zudem weniger Einfluss auf den Alltag hat als Symptome wie Kopfschmerzen und Husten. Dies könnte dazu geführt haben, dass Probanden das Symptom sehr unterschiedlich wahrnehmen, bzw. in Erinnerung behalten und so Diskrepanzen in den Angaben entstanden sein könnten.

In der Literatur finden sich auch noch weitere mit der BoSCO-Studie vergleichbare Publikationen. Die Ergebnisse dieser Studien sind mit denen der BoSCO-Analyse gut vereinbar (Khan et al., 2020; Easom et al., 2020). Auch mit den Untersuchungen ausschließlich hospitalisierter Probanden stimmen die Ergebnisse unseres Datensatzes überein (Guan et al., 2020; Chen et al., 2020). Geringe Abweichungen zeigen sich vor allem bei dem Vorkommen von Kurzatmigkeit und Muskelschmerzen, die in den beiden Vergleichsstudien in den Rängen der Symptommhäufigkeit weiter oben gelistet waren als in der BoSCO-Studie. Eine Erklärung hierfür könnte zum einen sein, dass der BoSCO-Fragebogen die beiden genannten Symptome als Unterpunkte unter „Andere Symptome“ erfasst und diese somit keine zentralen Punkte in der Symptomerhebung darstellen. Zum anderen könnte Kurzatmigkeit als kardiopulmonales Symptom häufig mit schwereren Verläufen assoziiert sein, eher zu einer stationären Einweisung führen und somit häufiger bei hospitalisierten Probanden auftreten als in der Normalbevölkerung. Dies bekräftigen auch die anhand der Meldezahlen in Deutschland erfassten Daten, die zu sehr ähnlichen Ergebnissen wie die BoSCO-Studie kommen und Kurzatmigkeit auch nicht unter den häufigsten Beschwerden nennen (Schilling et al., 2020). Zu beachten ist außerdem, dass

Symptome im BoSCO-Fragebogen anhand von binär zu beantwortenden Fragen erfasst wurden. Dies könnte eine Erklärung dafür sein, dass schwer objektivierbare Symptome wie Kopfschmerzen und Müdigkeit eher mit „Ja“ beantwortet wurden als bei offener Fragestellung und dementsprechend häufiger genannt wurden als leicht objektivierbare Symptome wie Husten. Die Überschneidungen mit den Ergebnissen der anderen Studien legen jedoch nahe, dass es hierdurch vermutlich nicht zu einer relevanten Verzerrung gekommen ist. Ein wichtiger Aspekt ist darüber hinaus der häufig auftretende Geschmacks- bzw. Geruchsverlust. Hier nimmt die BoSCO-Studie eine Sonderstellung ein, da wir auf früh zu Beginn der Pandemie erfolgten Berichten über diese im Rahmen von COVID-19 häufig auftretenden Symptome aufbauten (Frankfurter Allgemeine Zeitung, 2020) und diese von Beginn an in unseren Fragebogen integrieren konnten. Viele andere Studien, die sich in den ersten Wochen der Pandemie etabliert haben, untersuchten die beiden Symptome zunächst nicht. Auch in der bundesweiten Analyse wurden Geschmacks- und Geruchsverlust erst ab der 17. Meldewoche erfasst und sind somit erst in späteren Datenanalysen von Relevanz. Inzwischen gibt es jedoch einige Studien, die sich speziell mit diesen Symptomen auseinandergesetzt haben. In der BoSCO-Studie gaben circa 65 % der Probanden an, im Rahmen von COVID-19 Geschmacks- und/oder Geruchsverlust entwickelt zu haben. Knapp die Hälfte (49,77 %) aller Probanden entwickelte beide Symptome und nur ein geringer Anteil isoliert Geruchs- (8,45 %) bzw. Geschmacksverlust (7,04 %). Der Probandenanteil mit der genannten Symptomatik liegt im Vergleich zu anderen Studien eher im unteren Bereich. So berichteten Lechien et al. sogar von einem Probandenanteil von 87 % mit Geruchsverlust und 56 % mit Geschmacksstörungen (Lechien et al., 2020). Die Diskrepanzen könnten dadurch erklärt werden, dass Lechien et al. in ihrer Analyse gezielt Geruchs- und Geschmacksverlust bei COVID-19-Patienten untersuchten und auch bei einem Teil der Probanden eine objektive Untersuchung der Symptomatik vornahmen. Hierzu verwendeten sie zum Beispiel standardisierte Methoden zur Testung der olfaktorischen Funktion in Form von „*Sniffin`sticks*“ (Hummel et al., 2007). Bei den BoSCO-Probanden wurden die Symptome hingegen nur basierend auf der subjektiven Beurteilung erfasst, was zu einer Verzerrung geführt haben könnte, da insbesondere leichte Einschränkungen des Geruchssinns nur begrenzt subjektiv beurteilbar sind. Zusätzlich erfolgte die Erfassung retrospektiv, was die Einschätzung zusätzlich erschwert haben könnte. Auch

in anderen Studien wurden insbesondere Geruchs-, aber auch Geschmacksstörungen deutlich häufiger genannt. Die Daten ergaben Anteile von bis zu 98 % und legen nahe, dass insbesondere Einschränkungen der Geruchsfunktion ein Hinweis auf eine SARS-CoV-2-Infektion sein können und in Zukunft die Testung auf diese Symptome eine entscheidende Maßnahme bei der Identifizierung von COVID-19-Erkrankten darstellen könnte (Moein et al., 2020). Dies bestätigen auch Untersuchungen, in denen der Fokus auf für COVID-19 besonders spezifische Symptome gelegt wurde, die die Identifizierung von SARS-CoV-2 erleichtern könnten. Die Analysen zeigen, dass Personen mit positivem SARS-CoV-2-Test 5,8-mal so häufig Geruchsverlust beklagen im Vergleich zu ebenfalls symptomatischen, aber negativ getesteten Personen (Helix, 2020).

Ebenso relevant ist auch die Rolle von Geschmacks- und Geruchsverlust im Rahmen von Langzeitkomplikationen. So konnten Studien feststellen, dass Geruchsstörungen auch noch über mehrere Monate oder über Jahre hinweg persistieren können (Finlay et al., 2022; Sigfrid et al., 2021). Bei betroffenen Patienten konnte eine Infiltration des Riechepithels mit T-Zellen sowie andere für eine persistierende Entzündungsreaktion sprechende Signale nachgewiesen werden (Finlay et al., 2022). Auch Geschmacksstörungen traten in einer Studie bei einem Teil der Probanden noch Wochen nach der SARS-CoV-2-Infektion auf (Sigfrid et al., 2021). Auch für die Identifizierung potenzieller, therapeutischer Ansätze bieten diese Erkenntnisse eine essenzielle Grundlage, an die weitere Studien in Zukunft ansetzen könnten.

4.2.6 Informationen zum Krankenhausaufenthalt

Der Anteil der infizierten BoSCO-Probanden, die im Rahmen von COVID-19 stationär behandelt werden mussten, lag bei rund 6,07 % (n=13). Die häufigste Komplikation war dabei die Entwicklung einer Pneumonie, gefolgt von akutem Lungen- und Nierenversagen. Im Vergleich mit einer bundesweiten Analyse der Meldezahlen ist der Anteil der hospitalisierten Probanden eher gering. Hier lag der Anteil der hospitalisierten Probanden bei 10 % (Schilling et al., 2021) und war somit wie zu erwarten höher als der Anteil der BoSCO-Kohorte, in der sich in der Mehrheit mild Erkrankte befanden. Eine Hospitalisierung im Rahmen von COVID-19 lässt sich meist auf im Verlauf der Erkrankung aufgetreten Komplikationen zurückführen. In der Literatur werden Komplikationen in fast allen Organen beschrieben, hierunter auch zerebraler Art (z. B. in Form einer Enzephalitis

oder zerebralen Ischämie) (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2022). Bei sehr schweren Verläufen kommt es zu einer Hyperinflammation mit Entwicklung eines ARDS und Versagen multipler Organe (Pfeifer und Hamer, 2020). In einer Studie mit 138 stationär behandelten Patienten gehörten zu den häufigsten Komplikationen das ARDS (19,6 %), gefolgt von Arrhythmien (16,7 %) und Schock (8,7 %). 3,6 % der Probanden entwickelten ein akutes Nierenversagen (Wang et al., 2020). In einer anderen, vergleichbar großen Studie entwickelte der größte Anteil ein ARDS (17 %), gefolgt von akuten Atemwegsverletzungen (8 %), septischem Schock (4 %) und akuter Nierenschädigung (3 %) (Chen et al., 2020). Zu beachten ist, dass die Entwicklung einer Pneumonie, hier als „Aufnahmediagnose“, gar nicht als Komplikation gelistet wurde. Im Vergleich der Studien wird deutlich, dass Komplikationen des respiratorischen Systems weiterhin im Vordergrund stehen. Außerdem zeigt sich, dass kardiale und nephrologische Funktionsstörungen als häufige Komplikationen folgen können. Dies ist auch mit der Datenlage der BoSCO-Studie übereinstimmend.

Ein viel untersuchtes Thema stellen auch thromboembolische Ereignisse im Rahmen von COVID-19 dar. Der hiervon betroffene Probandenanteil der BoSCO-Studie ist relativ gering (7,69 %) im Vergleich mit anderen Studien, in denen der Anteil einer venösen Thromboembolie bei bis zu 20 % liegt (Middeldorp et al., 2020). Dies ist vor allem von Relevanz, da das Auftreten venöser Thromboembolien auch mit einer erhöhten Mortalität einhergeht (Middeldorp et al., 2020) und die routinemäßige Durchführung geeigneter diagnostischer Verfahren und prophylaktischer Maßnahmen so zu einer Reduktion der Sterberate führen könnte. Die Tatsache, dass der Anteil thromboembolischer Ereignisse von einem deutlich geringeren Anteil der BoSCO-Probanden angegeben wurde, lässt sich vermutlich auf die geringe Teilnehmeranzahl zurückführen.

a) Dauer des Krankenhausaufenthalts

Die weiteren Daten zum Krankenhausaufenthalt analysierten wir aufgrund der geringen Anzahl hospitalisierter Probanden in der BoSCO-Kohorte ausschließlich basierend auf den Daten der BoSCO-*extended* Probanden, für die uns ausreichende Phänotypinformationen vorlagen. Von diesen wurde der größte Anteil ≤ 7 Tage stationär behandelt (n=26; 29,89 %), gefolgt von 15-21 (n=19; 21,84 %) und 8-14 Tagen (n=16; 18,39 %). Diese Zahlen schließen auch 13 Patienten mit ein, deren stationärer Aufenthalt mit einem

letalen Ausgang endete. In diesen Fällen wurde der Todestag als letzter Tag des stationären Aufenthalts gewertet. Die Zahlen liegen in einem ähnlichen Bereich wie die Ergebnisse anderer wissenschaftlicher Untersuchungen. In einer Analyse der ersten COVID-19-Welle lag die mediane Hospitalisierungsdauer bei 9 Tagen (Schilling et al., 2020). Auch hier wurde die Dauer des stationären Aufenthalts der verstorbenen COVID-19-Patienten in die Analyse mit einbezogen. In einer weiteren Studie lag die mediane Dauer des stationären Aufenthalts bei 12 Tagen (Guan et al., 2020).

b) Respiratorische Unterstützung und Intensivstation

88 der BoSCO-*extended* Probanden (73,95 %) erhielten eine Form der respiratorischen Unterstützung im Rahmen ihres stationären Aufenthalts. Hiervon wurde der größte Anteil (44,32 %) intubiert. Dabei erhielten 30,68 % eine Sauerstoff-Therapie und 23,86 % wurden nicht-invasiv, mechanisch beatmet. Insgesamt wurden 60,56 % im Rahmen ihres stationären Aufenthalts intensivmedizinisch betreut. Im Vergleich mit anderen Studien zeigt sich, dass BoSCO-*extended* Probanden deutlich häufiger mechanisch (sowohl invasiv als auch nicht-invasiv) beatmet wurden und zu einem weitaus größeren Anteil intensivmedizinisch behandelt wurden. Dies lässt sich darauf zurückführen, dass die zu BoSCO-*extended* beitragenden Studien zum größten Teil an große, intensivmedizinische Kliniken angebunden waren, bzw. über große Intensivstationen verfügten, weshalb dort überdurchschnittlich viele beatmete Patienten zu verzeichnen waren. So wurden in der bereits zitierten Studie von Guan et al. nur 6 % der Patienten mechanisch beatmet. Ein geringer Anteil von 5 % wurde im Rahmen des Aufenthalts auf die Intensivstation verlegt (Guan et al., 2020). Die ICOSARI (ICD-10-code-basierte Krankenhaus-Überwachung schwerer akuter respiratorischer Infektionen), in der 14.000 hospitalisierte COVID-19-Patienten überwacht wurden, kommt zu einem Anteil von 33 %, der im Rahmen des stationären Verlaufs intensivmedizinisch betreut wurde (Schilling et al., 2021). Um das BoSCO-Kollektiv hin zu schweren Verläufen zu erweitern, wurden im Rahmen der Rekrutierung für das BoSCO-*extended* Kollektiv bevorzugt Probanden mit sehr schweren Verläufen in die Studie eingespannt. Der Anteil der intensivmedizinisch betreuten Patienten ist hier demnach besonders hoch und könnte eine Erklärung für den deutlich höheren Anteil mechanischer Beatmaßmaßnahmen in der BoSCO-*extended* Kohorte im Vergleich zu den anderen Studien darstellen.

c) Anteil der Gestorbenen und altersabhängige Todeszahlen

Ein ähnliches Bild zeigt sich beim Anteil der Gestorbenen. Auch hier sind die Zahlen aus den Analysen der *BoSCO-extended* Kohorte im Vergleich mit anderen Studien sehr hoch. Dies lässt sich wieder auf die Tatsache zurückführen, dass hier insbesondere Kliniken mit umfangreicher, intensivmedizinischer Versorgung zu der Kohorte beitrugen. Von den 108 Probanden, für die uns Informationen zum Outcome vorlagen, erlitten 13,89 % der Probanden einen letalen Ausgang. Bei den > 60-Jährigen lag der Anteil der Verstorbenen bei 18,87 %, bei den ≤ 60-jährigen waren es 9,09 %, die ein letales Outcome aufwiesen. Der jüngste Verstorbene war 38 Jahre alt. In anderen Studien lag der Anteil der Verstorbenen zwischen 1,4 % (Guan et al., 2020) und 11 % (Chen et al., 2020).

4.2.7 Genetische Untersuchungen

a) ABO Locus

In den Analysen der HGI ging das stärkste Signal für die Suszeptibilität vom *ABO* Locus aus. Die Ergebnisse der HGI stimmen mit den Analysen anderer, großer genetischer Studien, sowie mit der Erstbeschreibung durch die *Severe Covid-19 GWAS group* im Oktober 2020 (Ellinghaus et al., 2020) überein. Letztere Studie umfasste 1 980 hospitalisierte COVID-19-Patienten mit respiratorischem Versagen, sowie 2 381 Kontrollen, mit unbekanntem Infektionsstatus oder mildem COVID-19-Verlauf. Die Kontrollen waren ebenfalls bevölkerungsbasiert, wie bei der Analyse der HGI, die Fälle waren jedoch ausschließlich schwer erkrankt. In der Studie von Ellinghaus et al. fiel das Assoziationssignal am Locus 9q34.2 ebenfalls mit dem ABO-Blutgruppen-Locus zusammen. In der für Alter und Geschlecht korrigierten Metaanalyse zeigte sich ein höheres Infektionsrisiko bei Blutgruppe A, wohingegen Blutgruppe 0 mit einem geringeren Risiko assoziiert war (Ellinghaus et al., 2020). Eine Analyse von *23andme* basierte auf von Kunden selbst berichteten Informationen zu COVID-19. Auch in dieser Studie war Blutgruppe 0 mit einem geringeren Infektionsrisiko assoziiert (Shelton et al., 2021). Hiermit übereinstimmend sind auch die Ergebnisse rein klinischer Studien, wie eine Metaanalyse zeigte (Liu et al., 2021). In Zusammenschau der Daten lässt sich ableiten, dass die Abwesenheit von A- und B-Antigenen mit einem geringeren Infektionsrisiko verbunden ist. Die genaue Pathophysiologie ist jedoch noch nicht vollständig geklärt. Zum Zeitpunkt der Untersuchungen werden verschiedene Ansätze pathophysiologischer

Mechanismen diskutiert. Bei Virusinfektionen im Generellen gibt es bereits Evidenz dafür, dass die ABO-Blutgruppen als (Ko-)Rezeptoren bei der Infektion von Pathogenen eine Rolle spielen können (Cooling, 2015). Es finden sich außerdem Hinweise dafür, dass die durch die Expression verschiedener ABO-Glykosyltransferasen unterschiedliche Glykosylierung des Spike-Proteins einen Einfluss auf die Bindung und Replikation des Virus im infizierten Wirt haben könnte (Gao et al., 2020). Um die zugrunde liegenden Pathomechanismen genauer nachvollziehen zu können, werden sich weitere Studien in Zukunft anschließen müssen.

b) 3p21.31 Locus

Neun der 13 risikoassoziierten Loci, die aus der HGI-Analyse hervorgingen, waren mit dem Schweregrad bei COVID-19 assoziiert. Diese Loci zeigten deutlich höhere Odds in der Gruppe der hospitalisierten Probanden als bei den leicht Erkrankten. Das Signal mit der stärksten Schweregradassoziation befand sich in der 3p21.31 Region (rs10490770). Die Erstbeschreibung dieses Locus erfolgte bereits in den ersten Monaten der Pandemie, ebenfalls durch die *Severe Covid-19 GWAS group* (Ellinghaus et al., 2020). Das Risikoallel war dabei signifikant häufiger bei Patienten mit mechanischer Beatmung vertreten als bei Patienten, die nur Sauerstoff erhielten. Die Analysen der HGI konnten die Ergebnisse bestätigen und zeigten, dass dies der wichtigste genetische Risikofaktor für den COVID-19-Schweregrad ist. Auch Shelton et al. berichteten bereits von einer Assoziation mit dem Schweregrad des Verlaufs ausgehend von einem genreichen Locus auf Chromosom 3p21.31 (Shelton et al., 2021). Shelton et al. zeigten ebenfalls, dass die Assoziation am stärksten bei Probanden mit schweren Atemwegssymptomen ausfiel. Die Analysen von Nakanishi et al. bauen auf den Ergebnissen der HGI auf und kamen zu dem Ergebnis, dass das Risikoallel rs10490770 mit einer signifikant erhöhten Mortalität und vermehrten Komplikationen, wie z. B. einer schweren Ateminsuffizienz, venösen Thromboembolien oder akuter Leberschädigung einherging (Nakanishi et al., 2021). Es zeigte sich, dass Risikoallel-Träger signifikant häufiger stationär aufgenommen, intensivmedizinisch betreut wurden und einen schweren Verlauf erlitten. Das Risiko-Allel zeigte außerdem eine Assoziation mit dem Anstieg spezifischer Laborwerte, wie der Laktatdehydrogenase, D-Dimeren und Interleukin-6, die mit schweren Verläufen assoziiert sind. Außerdem ging das Vorliegen des Allels bei ≤ 60 -Jährigen mit einem

deutlich höheren Risiko für Mortalität und die Entwicklung eines schweren respiratorischen Versagens einher als bei den älteren Probanden (Nakanishi et al., 2021). Dies stimmt mit anderen Studien überein, die für andere Erkrankungen ebenfalls stärkere Effekte für genetische Risikofaktoren bei jungen Menschen ergaben (OlarTE et al., 2006). Die Region 3p21.31 enthält mehrere potenzielle kausale Varianten, die sich über einen Bereich von 50 Kilobasen erstrecken und die alle in einem hohen LD miteinander stehen (Niemi et al., 2022). Inzwischen wurde auch gezeigt, dass der risikoassoziierte Haplotyp von den Neandertalern abstammt und in seinem Vorkommen eine deutliche geographische Abhängigkeit zeigt: Der Haplotyp war bei Menschen südasiatischer und europäischer Herkunft deutlich häufiger vorhanden als bei Menschen anderer Herkünfte (Zeberg und Pääbo, 2020). Der Risikohaplotyp umfasst ein Gencluster mit mindestens sechs Genen, sodass die Identifikation der ursächlichen Variante sowie des dadurch beeinflussten Gens weiterhin eine Herausforderung darstellt. Die Ergebnisse einer 2021 veröffentlichten Studie haben Evidenz für *LZTFL1* als Kandidatengen erhoben (Downes et al., 2021). Die Untersuchungen zeigten, dass das Risikoallel rs17713054G>A einen Enhancer beeinflusst, der unter anderem zu einer vermehrten Expression von *LZTFL1* führt. *LZTFL1* wird in den Epithelzellen der Atemwege exprimiert, von denen insbesondere den Flimmerepithelzellen eine wichtige Rolle bei der Infektion mit SARS-CoV-2 zukommt (Ravindra et al., 2021). Höhere Konzentrationen wirken sich repressiv auf die epithelial-mesenchymale Transition aus, ein Prozess der einer viralen Infektion entgegen wirkt (Downes et al., 2021).

Die HGI hat außerdem einen Locus mit Einfluss auf die Suszeptibilität identifiziert, der sich mit *SLC6A20* überschneidet. Der Locus befindet sich in direkter Nähe zu dem stärksten Signal für den COVID-19-Schweregrad in der 3p21.31 Region, ist aber genetisch unabhängig davon (The COVID-19 Host Genetics Initiative, 2020). *SLC6A20* kodiert für einen Aminosäuretransporter, der funktionell mit dem SARS-CoV-2-Rezeptor ACE2 interagiert (Vuille-dit-Bille et al., 2015).

In der Literatur findet man auch einige Studien, die verschiedene am 3p21.31 Locus lokalisierte Chemokinrezeptor-Gene als potenzielle kausale Gene in Betracht ziehen. Hierzu gehört unter anderem das Chemokinrezeptor-Gen *CXCR6* (Dai et al., 2021). Die pathophysiologischen Mechanismen, die zu schweren COVID-19-Verläufen beitragen,

könnten auch in Zukunft als Grundlage therapeutischer Forschungsansätze dienen und müssen ebenfalls in weiteren Studien erforscht werden.

c) Potenzial der weiteren Verwendung des HGI-Datensatzes

An die Untersuchungen der HGI anschließend, könnten in Zukunft im Rahmen polygener Risikoscores (PRS) Personen mit hohem Erkrankungsrisiko identifiziert werden. Im Rahmen der COVID-19-Pandemie haben sich bereits verschiedene Studien mit der Berechnung solcher Scores beschäftigt (Horowitz et al., 2022). Die Berechnung erfolgt anhand der Summierung der Risikoallele, die mit Hilfe von aus GWAS abgeleiteten Effektstärken unterschiedlich gewichtet werden (Dudbridge, 2013). Auf diese Weise können die einzelnen, genetischen Risikofaktoren dann in einer einzelnen Größe zusammengefasst werden (Caliebe et al., 2021) und die Identifizierung von Risikopatienten maßgeblich unterstützen. Auch vor der Pandemie beschäftigen sich Wissenschaftler bereits mit der Erstellung polygener Scores. Für Erkrankungen, wie z. B. Schizophrenie konnte so bereits eine zuverlässige Vorhersage erfolgen (Duncan et al., 2019). Aus Version 6 der HGI wurde ebenfalls ein PRS berechnet, der eine noch stärkere Assoziation mit dem COVID-19-Verlauf als das Risikoallel der Subtyp-Analyse in der alleinigen Betrachtung erreichte (Nakanishi et al., 2021). Dies legt nahe, dass in Zukunft in weitere Studien zur Erstellung klinisch integrierbarer Scores investiert werden sollte. Die Etablierung polygener Scores bei COVID-19 könnte einen Beitrag zur frühzeitigen Erkennung und Therapie von Risikopatienten leisten und somit den Weg für die breitere Anwendung personalisierter Medizin bei COVID-19 ebnen. Bisher lässt sich jedoch feststellen, dass die Integration polygener Scores in den klinischen Alltag noch sehr weit in der Zukunft liegt. Ein Grund hierfür ist, dass genetische Informationen bisher nur in den seltensten Fällen im Rahmen einer routinierten Diagnostik vorliegen und die Anwendung mit einem erheblichen finanziellen und zeitlichen Aufwand verbunden sein würde, der in der aktuellen Situation in Anbetracht des Kosten-Nutzen-Aufwands nicht tragbar wäre. Mit Hinblick auf die Etablierung polygener Scores spielt auch hier der Aspekt der Ethnizität eine erhebliche Rolle (Rubin, 2021). Die Aussagekraft der Scores hängt maßgeblich von der Übereinstimmung der Studiendaten mit den Patienten, an denen sie angewendet werden sollen, ab. Solange also Probanden nicht-europäischer Herkunft in Studien und GWAS-Analysen unterrepräsentiert sind, können auch polygene Scores an solchen

Patienten nicht aussagekräftig angewendet werden (Rubin, 2021). Zudem werden andere Faktoren wie z. B. Umwelt- und soziale Faktoren in den PRS nicht beachtet, obwohl auch diese einen entscheidenden Einfluss auf die Entstehung von Krankheiten haben (Caliebe et al., 2021). Hier werden sich in Zukunft weitere Untersuchungen anschließen müssen, die sich diesen Herausforderungen stellen.

d) Seltene Varianten

In der Literatur findet sich eine Vielzahl an Publikationen zu seltenen, genetischen Varianten mit folgenschweren Einflüssen auf die angeborene Immunantwort (Casanova und Abel, 2021). In der Regel werden solche Varianten durch Sequenzierung einzelner Personen mit extremer, phänotypischer Ausprägung identifiziert (Niemi et al., 2022). Auch im Laufe der SARS-CoV-2-Pandemie veröffentlichte Studien zum Thema Wirtsgenetik zeigten, dass sich der Beitrag genetischer Wirtsfaktoren mit Einfluss auf COVID-19 nicht ausschließlich auf häufig vorkommende Varianten beschränkt: die Sequenzierung junger Patienten mit besonders schweren COVID-19-Verläufen zeigte, dass extremen Phänotypen auch seltene Varianten mit starkem Effekt zugrunde liegen können. So berichteten van der Made et al. von zwei Brüderpaaren mit extrem schweren COVID-19-Verläufen (van der Made et al., 2020). Die Patienten waren alle unter 35 Jahren alt und wiesen keine bekannten Vorerkrankungen auf. Durch Exomsequenzierung aller vier jungen Männer konnten hemizygot Mutationen des *TLR7* Gens als kausale Ursache identifiziert werden. Seit der Erstbeschreibung dieser Mutation wurde diese mehrfach berichtet. So führten Fallerini et al. eine Fall-Kontrollstudie mit 79 schwer an COVID-19 erkrankten Männern unter 60 Jahren durch. Bei 2,1 % der Fälle wurde eine schädliche *TLR7* Variante identifiziert. Bei den Kontrollen wurde die Variante hingegen bei keiner Person identifiziert (Fallerini et al., 2021). Solanich et al. berichteten sogar von einem Anteil von 14,3 % (2 von 14 Probanden) der schwer erkrankten, männlichen COVID-19-Patienten mit einer schädigenden *TLR7*-Variante (Solanich et al., 2021). Auch in einer Studie von Asano et al. waren 16 von 1 202 kritisch erkrankten Männern Träger einer *TLR7*-Variante, wohingegen die Variante bei keinem der 331 asymptomatischen oder nur leicht erkrankten Männern detektiert wurde (Asano et al., 2021). Die Verfasser dieser Studie kamen außerdem zu dem Ergebnis, dass die *TLR7*-Variante bei 1,8 % der männlichen Patienten unter 60 Jahren mit schwerem COVID-19-Verlauf vorkommt

(Asano et al., 2021). Trotz der Vielzahl an seltenen Varianten, die bisher in Frage kommen, konnte bisher nur für *TLR7* eine Exom-weite Signifikanz in den Analysen der COVID-19 HGI WES/ WGS Arbeitsgruppe, die die bisher stärkste Evidenz für die Rolle der *TLR7*-Variante lieferten, erreicht werden. Die Analyse ergab für die Variante im *TLR7* Gen ein über 5-fach erhöhtes Risiko für eine schwere Erkrankung (Butler-Laporte et al., 2022).

Bereits zu Beginn der Pandemie veröffentlichte Studien wiesen zudem bereits auf die wichtige Rolle von Interferongenen bei der Immunantwort gegen SARS-CoV-2 hin. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sowohl monogenetische Untersuchungen als auch GWAS, die im Laufe der Pandemie zu diesem Thema durchgeführt wurden, die wichtige Rolle der Interferone I und III sowie deren Signalwege, in der Immunantwort bei COVID-19 betonen (Park und Iwasaki, 2020; Hadjadj et al., 2020; Fallerini et al., 2021). In Zukunft werden sich Studien mit größeren Datensätzen für WES- und WGS-Untersuchungen etablieren müssen, um die Rolle seltener, genetischer Varianten mit Einfluss auf COVID-19 weiter zu untersuchen und somit noch tiefere Einblicke in die pathophysiologischen Zusammenhänge einer SARS-CoV-2-Infektion zu erhalten.

5. Zusammenfassung

Seit seinem Auftreten Ende 2019 hat die durch das neuartige Coronavirus SARS-CoV-2 ausgelöste Pandemie zu mehreren Millionen Todesfällen geführt (World Health Organization, 2021b). Die Akutinfektion COVID-19 ist durch eine ausgeprägte Variabilität der klinischen Verläufe charakterisiert. Ein Teil der schweren Verläufe lässt sich auf klinische Risikofaktoren zurückführen (Williamson et al., 2020). Doch diese allein bieten keine ausreichende Erklärung für die immense Variabilität der Symptomausprägung, und auch nicht für die beobachteten Unterschiede in der Suszeptibilität (Shelton et al., 2021), also der individuellen Anfälligkeit, sich mit SARS-CoV-2 zu infizieren. Bereits im 19. Jahrhundert gab es erste Hinweise auf den bedeutenden Einfluss genetischer Wirtsfaktoren auf den Verlauf von Infektionserkrankungen (Sørensen et al., 1988). Auch bereits früh in der SARS-CoV-2-Pandemie publizierte Studien deuteten auf einen Einfluss genetischer Wirtsfaktoren hin (Williams et al., 2020). Ziel der hier vorgelegten Arbeit war es, für die Untersuchung genetischer Risikofaktoren ein Kollektiv mit COVID-19-Fällen

unterschiedlicher klinischer Schweregrade sowie nicht-infizierter Kontrollprobanden, inklusive Sammlung umfangreicher phänotypischer Daten, zusammenzustellen und erste genetische Untersuchungen durchzuführen. Hierfür wurde im April 2020 am Institut für Humangenetik die Bonner Studie zur COVID-Genetik (BoSCO) etabliert. Diese umfasste auf phänotypischer Ebene (i) die populationsbasierte Rekrutierung von Infizierten und ihren Haushaltsangehörigen sowie (ii) die Zusammenarbeit mit weiteren Universitätskliniken zum Einschluss hospitalisierter Patienten. Die Probanden der beiden Rekrutierungsarme fassten wir zusammen als „BoSCO-extended-Kohorte“, die insgesamt 268 populationsbasierte und 686 Probanden externer Kooperationspartner umfasste. Aus Speichel- oder Blutproben wurde DNA isoliert, die dann mittels array-basierter Genotypisierung untersucht und die Verteilung von Allelfrequenzen zwischen verschiedenen Phänotypgruppen in einer genomweiten Assoziationsstudie (GWAS) statistisch ausgewertet wurde. Aufgrund der multifaktoriellen Ätiologie sind für die Identifizierung robuster Assoziationen sehr große Probandenkollektive notwendig, was die Abwesenheit von signifikanten Ergebnissen in der BoSCO-Studie allein erklärt. Die Ergebnisse wurden daher in internationale Konsortien zur Untersuchung genetischer Wirtsfaktoren integriert. Die größte Initiative, zu der die BoSCO bisher beigetragen hat, ist die COVID-19 *Host Genetics Initiative* (COVID-HGI) (<https://www.covid19hg.org/>), welche die zum Zeitpunkt der Dissertation umfangreichste GWAS-Metaanalyse zum Thema COVID-19 durchführte (The Host Genetics Initiative, 2021). Die HGI führte in drei Phänotypdefinitionen Fall-Kontroll-Metaanalysen durch. Dabei erreichten 13 unabhängige Loci statistische Signifikanz. Die stärkste Assoziation für die SARS-CoV-2- Suszeptibilität ging dabei vom *ABO* Locus (rs912805253) aus. Das Signal mit der stärksten Schweregradassoziation befand sich in der 3p21.31 Region (rs10490770) (The COVID-19 Host Genetics Initiative, 2020). Die Region 3p21.31 enthält mehrere potenzielle kausale Varianten, sodass sich zukünftige Studien mit der Identifikation der ursächlichen Variante beschäftigen werden müssen. Aus der HGI sind weitere Subtyp- Analysen entstanden, darunter das Chromosom 3 Konsortium (Nakanishi et al., 2021), das sich insbesondere mit dem altersabhängigen Einfluss des Risikoallels rs10490770 auf den COVID-19-Schweregrad auseinandersetzte. Hierzu trug die BoSCO-Studie geno- sowie klinische phänotypische Daten von 119 Probanden bei. Die Analyse zeigte, dass das Risikoallel unter anderem mit einer signifikant erhöhten Mortalität,

Hospitalisierungsrate, Komplikationen, wie einer schweren Ateminsuffizienz, sowie dem Anstieg spezifischer Laborwerte (z. B. Laktatdehydrogenase oder D-Dimere) einherging. Außerdem wurde gezeigt, dass das Risikoallel bei ≤ 60 -Jährigen mit einem deutlich höheren Effekt für Mortalität und die Entwicklung eines schweren respiratorischen Versagens assoziiert war als bei > 60 -jährigen Probanden (Nakanishi et al., 2021). Die durch die Untersuchungen gewonnenen Erkenntnisse bieten durch das verbesserte pathophysiologische Verständnis nicht nur ein Fundament für die Entwicklung neuer medikamentöser Ansätze und prophylaktischer Maßnahmen. In Zukunft könnten mit der Etablierung polygener Risikoscores (PRS) auch Personen mit hohem Erkrankungsrisiko erkannt (Horowitz et al., 2022) und frühzeitig behandelt werden. Durch die Möglichkeit einer Rekontaktierung der BoSCO-Probanden wurde außerdem eine wichtige Grundlage für die Untersuchung weiterer Phänotypen wie z. B. Long-COVID geschaffen. Die Etablierung genetischer Studien und die damit einhergehende Identifizierung genetischer Risikofaktoren mit Einfluss auf COVID-19 bietet somit ein immenses Potenzial für weitere und notwendige zukünftige Studien.

6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Ablauf von GWAS	23
Abb. 2: Konzept der BoSCO-Studie	28
Abb. 3: In der BoSCO-Studienzentrale eingegangene Teilnahmeanfragen	42
Abb. 4: Anzahl der Teilnehmenden pro Haushalt	43
Abb. 5: Testergebnisse im Vergleich zwischen Männern und Frauen	44
Abb. 6: Altersverteilung in den einzelnen WHO-Klassen	45
Abb. 7: Verteilung der Probanden anhand der BMI-Werte	46
Abb. 8: Virusexposition der mit SARS-CoV-2 infizierten Probanden	47
Abb. 9: Blutgruppenverteilung des Probandenkollektivs	48
Abb. 10: Anzahl der Vorerkrankungen der Probanden	49
Abb. 11: Symptomverteilung im Rahmen von COVID-19	50
Abb. 12: Anzahl der Probanden mit Geschmacks- und/ oder Geruchsverlust	51
Abb. 13: Komplikationen im Rahmen des stationären Aufenthalts	52
Abb. 14: Manhattan-Plot der GWAS-Ergebnisse der B1-Analyse mit SNPTTEST	53
Abb. 15: Manhattan-Plot der GWAS-Ergebnisse der B1-Analyse mit SAIGE	54
Abb. 16: Manhattan-Plot der GWAS-Ergebnisse der B1-Analyse bei männlichen Probanden mit SAIGE	54
Abb. 17: Manhattan-Plot der GWAS-Ergebnisse der B1-Analyse mit SAIGE in der Altersgruppe der ≤ 60 -Jährigen	55
Abb. 18: Genomweite Assoziationsergebnisse für COVID-19 aus der HGI-Metaanalyse	58
Abb. 19: Altersverteilung aller Probanden in den einzelnen WHO-Klassen	60
Abb. 20: Verteilung der Probanden anhand der BMI	61
Abb. 21: Anzahl der Vorerkrankungen pro Patient	62
Abbildung 22: Dauer des stationären Aufenthalts der Probanden	62
Abb. 23: Respiratorische Unterstützung im Rahmen der Hospitalisierung	63
Abb. 24: Assoziation von rs10490770 mit dem COVID-19-Schweregrad und Komplikationen	67

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Progressionsskala der WHO	33
Tabelle 2: Probanden der krankenhausbasierten Kohorte eingeteilt nach Kliniken	35

8. Literaturverzeichnis

Adams DR, Eng CM. Next-Generation Sequencing to Diagnose Suspected Genetic Disorders. *N Engl J Med* 2018; 379: 1353–1362

Aidoo M, Terlouw DJ, Kolczak MS, McElroy PD, Kuile FO ter, Kariuki S, Nahlen BL, Lal AA, Udhayakumar V. Protective effects of the sickle cell gene against malaria morbidity and mortality. *Lancet* 2002; 359: 1311–1312

Amanat F, Stadlbauer D, Strohmeier S, Nguyen THO, Chromikova V, McMahon M, Jiang K, Arunkumar GA, Jurczynszak D, Polanco J, Bermudez-Gonzalez M, Kleiner G, Aydilto T, Miorin L, Fierer DS, Lugo LA, Kojic EM, Stoeber J, Liu STH, Cunningham-Rundles C, Felgner PL, Moran T, García-Sastre A, Caplivski D, Cheng AC, Kedzierska K, Vapalahti O, Hepojoki JM, Simon V, Krammer F. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. *Nat Med* 2020; 26: 1033–1036

Anfinrud P, Stadnytskyi V, Bax CE, Bax A. Visualizing Speech-Generated Oral Fluid Droplets with Laser Light Scattering. *N Engl J Med* 2020; 382: 2061–2063

Asano T, Boisson B, Onodi F, Matuozzo D, Moncada-Velez M, Maglorius Renkilaraj MRL, Zhang P, Meertens L, Bolze A, Materna M, Korniotis S, Gervais A, Talouarn E, Bigio B, Seeleuthner Y, Bilguvar K, Zhang Y, Neehus A-L, Ogishi M, Pelham SJ, Le Voyer T, Rosain J, Philippot Q, Soler-Palacín P, Colobran R, Martin-Nalda A, Rivière JG, Tandjaoui-Lambiotte Y, Chaïbi K, Shahrooei M, Darazam IA, Olyaei NA, Mansouri D, Hatipoğlu N, Palabiyik F, Ozcelik T, Novelli G, Novelli A, Casari G, Aiuti A, Carrera P, Bondesan S, Barzaghi F, Rovere-Querini P, Tresoldi C, Franco JL, Rojas J, Reyes LF, Bustos IG, Arias AA, Morelle G, Christèle K, Troya J, Planas-Serra L, Schlüter A, Gut M, Pujol A, Allende LM, Rodriguez-Gallego C, Flores C, Cabrera-Marante O, Pleguezuelo DE, Diego RP de, Keles S, Aytekin G, Akcan OM, Bryceson YT, Bergman P, Brodin P, Smole D, Smith CIE, Norlin A-C, Campbell TM, Covill LE, Hammarström L, Pan-Hammarström Q, Abolhassani H, Mane S, Marr N, Ata M, Al Ali F, Khan T, Spaan AN, Dalgard CL, Bonfanti P, Biondi A, Tubiana S, Burdet C, Nussbaum R, Kahn-Kirby A, Snow AL, Bustamante J, Puel A, Boisson-Dupuis S, Zhang S-Y, Béziat V, Lifton RP, Bastard P,

Notarangelo LD, Abel L, Su HC, Jouanguy E, Amara A, Soumelis V, Cobat A, Zhang Q, Casanova J-L. X-linked recessive TLR7 deficiency in ~1% of men under 60 years old with life-threatening COVID-19. *Sci Immunol* 2021; 6

Baud D, Qi X, Nielsen-Saines K, Musso D, Pomar L, Favre G. Real estimates of mortality following COVID-19 infection. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 773

Behjati S, Tarpey PS. What is next generation sequencing? *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2013; 98: 236–238

Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, Hohmann E, Chu HY, Luetkemeyer A, Kline S, Lopez de Castilla D, Finberg RW, Dierberg K, Tapson V, Hsieh L, Patterson TF, Paredes R, Sweeney DA, Short WR, Touloumi G, Lye DC, Ohmagari N, Oh M-D, Ruiz-Palacios GM, Benfield T, Fätkenheuer G, Kortepeter MG, Atmar RL, Creech CB, Lundgren J, Babiker AG, Pett S, Neaton JD, Burgess TH, Bonnett T, Green M, Makowski M, Osinusi A, Nayak S, Lane HC. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med* 2020; 383: 1813–1826

Boukhari R, Breiman A, Jazat J, Ruvoën-Clouet N, Martinez S, Damais-Cepitelli A, Le Niger C, Devie-Hubert I, Penasse F, Mauriere D, Sébille V, Dürrbach A, Le Pendu J. ABO Blood Group Incompatibility Protects Against SARS-CoV-2 Transmission. *Front Microbiol* 2021; 12: 799519

Buitrago-Garcia D, Egli-Gany D, Counotte MJ, Hossmann S, Imeri H, Ipekci AM, Salanti G, Low N. Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2020; 17: e1003346

Bulfone TC, Malekinejad M, Rutherford GW, Razani N. Outdoor Transmission of SARS-CoV-2 and Other Respiratory Viruses: A Systematic Review. *J Infect Dis* 2021; 223: 550–561

Bundesministerium für Gesundheit. 2023. Die Situation der Corona-Pandemie in Deutschland. Verfügbar unter <https://corona-pandemieradar.de/inzidenz> (Zugriffsdatum: 21.09.2023)

Bush WS, Moore JH. Chapter 11: Genome-wide association studies. *PLoS Comput Biol.* 2012; 8: e1002822

Butler-Laporte G, Povysil G, Kosmicki JA, Cirulli ET, Drivas T, Furini S, Saad C, Schmidt A, Olszewski P, Korotko U, Quinodoz M, Çelik E, Kundu K, Walter K, Jung J, Stockwell AD, Sloofman LG, Jordan DM, Thompson RC, Del Valle D, Simons N, Cheng E, Sebra R, Schadt EE, Kim-Schulze S, Gnjatic S, Merad M, Buxbaum JD, Beckmann ND, Charney AW, Przychodzen B, Chang T, Pottinger TD, Shang N, Brand F, Fava F, Mari F, Chwialkowska K, Niemira M, Pula S, Baillie JK, Stuckey A, Salas A, Bello X, Pardo-Seco J, Gómez-Carballa A, Rivero-Calle I, Martín-Torres F, Ganna A, Karczewski KJ, Veerapen K, Bourgey M, Bourque G, Eveleigh RJ, Forgetta V, Morrison D, Langlais D, Lathrop M, Mooser V, Nakanishi T, Frithiof R, Hultström M, Lipcsey M, Marincevic-Zuniga Y, Nordlund J, Schiabor Barrett KM, Lee W, Bolze A, White S, Riffle S, Tanudjaja F, Sandoval E, Neveux I, Dabe S, Casadei N, Motameny S, Alaamery M, Massadeh S, Aljawini N, Almutairi MS, Arabi YM, Alqahtani SA, Al Harthi FS, Almutairi A, Alqubaishi F, Alotaibi S, Binowayn A, Alsolm EA, El Bardisy H, Fawzy M, Cai F, Soranzo N, Butterworth A, Geschwind DH, Arteaga S, Stephens A, Butte MJ, Boutros PC, Yamaguchi TN, Tao S, Eng S, Sanders T, Tung PJ, Broudy ME, Pan Y, Gonzalez A, Chavan N, Johnson R, Pasaniuc B, Yaspan B, Smieszek S, Rivolta C, Bibert S, Bochud P-Y, Dabrowski M, Zawadzki P, Sypniewski M, Kaja E, Chariyavilaskul P, Nilaratanakul V, Hirankarn N, Shotelersuk V, Pongpanich M, Phokaew C, Chetruengchai W, Tokunaga K, Sugiyama M, Kawai Y, Hasegawa T, Naito T, Namkoong H, Edahiro R, Kimura A, Ogawa S, Kanai T, Fukunaga K, Okada Y, Imoto S, Miyano S, Mangul S, Abedalthagafi MS, Zeberg H, Grzymalski JJ, Washington NL, Ossowski S, Ludwig KU, Schulte EC, Riess O, Moniuszko M, Kwasniewski M, Mbarek H, Ismail SI, Verma A, Goldstein DB, Kiryluk K, Renieri A, Ferreira MAR, Richards JB, COVID-19 host genetics initiative, DeCOI Host Genetics Group, GEN-COVID Multicenter Study (Italy), Mount Sinai Clinical Intelligence Center, GEN-COVID consortium (Spain), GenOMICC Consortium, Japan COVID-19 Task Force, Regeneron Genetics Center. Exome-wide association study to identify rare variants influencing COVID-19 outcomes: Results from the Host Genetics Initiative. *PLoS Genet* 2022; 18: e1010367

Cai Q, Chen F, Wang T, Luo F, Liu X, Wu Q, He Q, Wang Z, Liu Y, Liu L, Chen J, Xu L. Obesity and COVID-19 Severity in a Designated Hospital in Shenzhen, China. *Diabetes care* 2020; 43: 1392–1398

Caliebe A, Heinzl S, Schmidtke J, Krawczak M. Genorakel polygene Risikoscores: Möglichkeiten und Grenzen. *Dtsch Arztebl* 2021; 118

Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA* 2020; 324: 603–605

Casanova J-L, Abel L. The genetic theory of infectious diseases: a brief history and selected illustrations. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2013; 14: 215–243

Casanova J-L, Abel L. Lethal Infectious Diseases as Inborn Errors of Immunity: Toward a Synthesis of the Germ and Genetic Theories. *Annu Rev Pathol* 2021; 16: 23–50

Centers for Disease Control and Prevention. 2021. People with Certain Medical Conditions. Verfügbar unter <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html> (Zugriffsdatum: 24.10.2021)

Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507–513

Chen S, Prettner K, Kuhn M, Geldsetzer P, Wang C, Bärnighausen T, Bloom DE. Climate and the spread of COVID-19. *Sci Rep.* 2021; 11: 9042

Cheng Y, Ma N, Witt C, Rapp S, Wild PS, Andreae MO, Pöschl U, Su H. Face masks effectively limit the probability of SARS-CoV-2 transmission. *Science* 2021

Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ, El-harakeh A, Bognanni A, Lotfi T, Loeb M, Hajizadeh A, Bak A, Izcovich A, Cuello-Garcia CA, Chen C, Harris DJ, Borowiack E, Chamseddine F, Schünemann F, Morgano GP, Muti Schünemann GEU, Chen G, Zhao H, Neumann I, Chan J, Khabisa J, Hneiny L, Harrison L, Smith M, Rizk N, Giorgi Rossi P, AbiHanna P, El-khoury R, Stalteri R, Baldeh T, Piggott T, Zhang Y, Saad

Z, Khamis A, Reinap M. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2020; 395: 1973–1987

Clarke GM, Anderson CA, Pettersson FH, Cardon LR, Morris AP, Zondervan KT. Basic statistical analysis in genetic case-control studies. *Nat Protoc* 2011; 6: 121–133

Conti P, Younes A. Coronavirus COV-19/SARS-CoV-2 affects women less than men: clinical response to viral infection. *J Biol Regul Homeost Agents* 2020; 34: 339–343

Cooling L. Blood Groups in Infection and Host Susceptibility. *Clin Microbiol Rev* 2015; 28: 801–870

Coronaviridae Study Group des International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020; 5: 536–544

Dai Y, Wang J, Jeong H-H, Chen W, Jia P, Zhao Z. Association of CXCR6 with COVID-19 severity: delineating the host genetic factors in transcriptomic regulation. *Hum Genet* 2021; 140: 1313–1328

Deutsche Gesellschaft für Neurologie. 2022. Neurologische Manifestationen bei COVID-19, S2k-Leitlinie. Verfügbar unter https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-144I_S2k_Neurologische_Manifestationen_bei_COVID-19_2022-09.pdf (Zugriffsdatum: 02.10.2023)

Deutsches Rotes Kreuz. 2020. Blutgruppen-Verteilung in der Bevölkerung. Verfügbar unter <https://www.blutspende.de/magazin/von-a-bis-0/blutgruppen-verteilung-in-der-bevoelkerung> (Zugriffsdatum: 21.09.2023)

Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, Holden KA, Read JM, Dondelinger F, Carson G, Merson L, Lee J, Plotkin D, Sigfrid L, Halpin S, Jackson C, Gamble C, Horby PW, Nguyen-Van-Tam JS, Ho A, Russell CD, Dunning J, Openshaw PJ, Baillie JK, Semples MG. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using

the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* 2020; 369: m1985

Downes DJ, Cross AR, Hua P, Roberts N, Schwessinger R, Cutler AJ, Munis AM, Brown J, Mielczarek O, Andrea CE de, Melero I, Gill DR, Hyde SC, Knight JC, Todd JA, Sansom SN, Issa F, Davies JOJ, Hughes JR. Identification of LZTFL1 as a candidate effector gene at a COVID-19 risk locus. *Nat Genet* 2021; 53: 1606–1615

Dreher M, Kersten A, Bickenbach J, Balfanz P, Hartmann B, Cornelissen C, Daher A, Stöhr R, Kleines M, Lemmen SW, Brokmann JC, Müller T, Müller-Wieland D, Marx G, Marx N. The Characteristics of 50 Hospitalized COVID-19 Patients With and Without ARDS. *Dtsch Arztebl Int* 2020; 117: 271–278

Dudbridge F. Correction: Power and Predictive Accuracy of Polygenic Risk Scores. *PLoS Genet* 2013; 9

Duncan L, Shen H, Gelaye B, Meijssen J, Ressler K, Feldman M, Peterson R, Domingue B. Analysis of polygenic risk score usage and performance in diverse human populations. *Nat Commun* 2019; 10: 3328

Easom N, Moss P, Barlow G, Samson A, Taynton T, Adams K, Ivan M, Burns P, Gajee K, Eastick K, Lillie PJ. Sixty-eight consecutive patients assessed for COVID-19 infection: Experience from a UK Regional infectious diseases Unit. *Influenza Other Respir Viruses*. 2020; 14: 374–379

Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, Buti M, Albillos A, Invernizzi P, Fernández J, Prati D, Baselli G, Asselta R, Grimsrud MM, Milani C, Aziz F, Kässens J, May S, Wendorff M, Wienbrandt L, Uellendahl-Werth F, Zheng T, Yi X, Pablo R de, Chercoles AG, 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 AL, 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, Muñoz-Diaz E, Sandoval E, Paraboschi EM, 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 LR, Sumoy L, Terranova L, Moreira L, Santoro L, Scudeller L, Mesonero F, Roade L, Rühlemann MC, Schaefer M, Carrabba M, Riveiro-Barciela M, Figuera Basso ME, Valsecchi MG, Hernandez-Tejero M, Acosta-Herrera M, D'Angiò M, Baldini M, Cazzaniga M, Schulzky M, Cecconi M, Wittig M, Ciccarelli M, Rodríguez-Gandía M, Bocciolone M, Miozzo M, Montano N, Braun N, Sacchi N, Martínez N, Özer O, Palmieri O, Favero P, Preatoni P, Bonfanti P, Omodei P, Tentorio P, Castro P, Rodrigues PM, Blandino Ortiz A, Cid R de, Ferrer R, Gualtierotti R, Nieto R, Goerg S, Badalamenti S, Marsal S, Matullo G, Pelusi S, Juzenas S, Aliberti S, Monzani V, Moreno V, Wesse T, Lenz TL, Pumarola T, Rimoldi V, Bosari S, Albrecht W, Peter W, Romero-Gómez M, D'Amato M, Duga S, Banales JM, Hov JR, Folseraas T, Valenti L, Franke A, Karlsen TH. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med* 2020; 383: 1522–1534

European Medicines Agency. 2020. EMA endorses use of dexamethasone in COVID-19 patients on oxygen or mechanical ventilation. Verfügbar unter <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-endorses-use-dexamethasone-covid-19-patients-oxygen-mechanical-ventilation> (Zugriffsdatum: 27.04.2022)

European Medicines Agency. 2022. COVID-19 treatments: authorised. Verfügbar unter <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/treatments-covid-19/covid-19-treatments-authorised> (Zugriffsdatum: 27.04.2022)

Fallerini C, Daga S, Mantovani S, Benetti E, Picchiotti N, Francisci D, Paciosi F, Schiaroli E, Baldassarri M, Fava F, Palmieri M, Ludovisi S, Castelli F, Quiros-Roldan E, Vaghi M, Rusconi S, Siano M, Bandini M, Spiga O, Capitani K, Furini S, Mari F, Renieri A, Mondelli MU, Frullanti E. Association of Toll-like receptor 7 variants with life-threatening COVID-19 disease in males: findings from a nested case-control study. *eLife* 2021; 10

Fine P, Eames K, Heymann DL. "Herd immunity": a rough guide. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 911–916

Finlay JB, Brann DH, Abi Hachem R, Jang DW, Oliva AD, Ko T, Gupta R, Wellford SA, Moseman EA, Jang SS, Yan CH, Matsunami H, Tsukahara T, Datta SR, Goldstein BJ. Persistent post-COVID-19 smell loss is associated with immune cell infiltration and altered gene expression in olfactory epithelium. *Sci Transl Med* 2022; 14: eadd0484

Frankfurter Allgemeine Zeitung. 2020. „Wir haben neue Symptome entdeckt“. Verfügbar unter https://www.faz.net/aktuell/gesellschaft/gesundheit/coronavirus/neue-corona-symptome-entdeckt-virologe-hendrik-streeck-zum-virus-16681450.html?printPagedArticle=true#pageIndex_2 (Zugriffsdatum: 02.10.2023)

Fry A, Littlejohns TJ, Sudlow C, Doherty N, Adamska L, Sprosen T, Collins R, Allen NE. Comparison of Sociodemographic and Health-Related Characteristics of UK Biobank Participants With Those of the General Population. *Am J Epidemiol* 2017; 186: 1026–1034

Gao C, Zeng J, Jia N, Stavenhagen K, Matsumoto Y, Zhang H, Li J, Hume AJ, Mühlberger E, van Die I, Kwan J, Tantisira K, Emili A, Cummings RD. SARS-CoV-2 Spike Protein Interacts with Multiple Innate Immune Receptors. *bioRxiv* [Preprint] 2020

Gao M, Piernas C, Astbury NM, Hippisley-Cox J, O'Rahilly S, Aveyard P, Jebb SA. Associations between body-mass index and COVID-19 severity in 6.9 million people in England: a prospective, community-based, cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 350–359

Gianicolo E, Riccetti N, Blettner M, Karch A. Epidemiological Measures in the Context of the COVID-19 Pandemic. *Dtsch Arztebl Int* 2020; 117: 336–342

Gibson G. Rare and common variants: twenty arguments. *Nat Rev Genet* 2012; 13: 135–145

Graham RL, Baric RS. Recombination, reservoirs, and the modular spike: mechanisms of coronavirus cross-species transmission. *J Virol* 2010; 84: 3134–3146

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

MV, Scandroglio AM, Storti E, Cecconi M, Pesenti A. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020; 323: 1574–1581

Greenhalgh T, Jimenez JL, Prather KA, Tufekci Z, Fisman D, Schooley R. Ten scientific reasons in support of airborne transmission of SARS-CoV-2. *Lancet* 2021; 397: 1603–1605

Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, Liu L, Shan H, Lei C-L, Hui DSC, Du B, Li L-J, Zeng G, Yuen K-Y, Chen R-C, Tang C-L, Wang T, Chen P-Y, Xiang J, Li S-Y, Wang J-L, Liang Z-J, Peng Y-X, Wei L, Liu Y, Hu Y-H, Peng P, Wang J-M, Liu J-Y, Chen Z, Li G, Zheng Z-J, Qiu S-Q, Luo J, Ye C-J, Zhu S-Y, Zhong N-S. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708–1720

Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, Péré H, Charbit B, Bondet V, Chenevier-Gobeaux C, Breillat P, Carlier N, Gauzit R, Morbieu C, Pène F, Marin N, Roche N, Szwebel T-A, Merklings SH, Treluyer J-M, Veyer D, Mouthon L, Blanc C, Tharaux P-L, Rozenberg F, Fischer A, Duffy D, Rieux-Laucat F, Kernéis S, Terrier B. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science* 2020; 369: 718–724

He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, Lau YC, Wong JY, Guan Y, Tan X, Mo X, Chen Y, Liao B, Chen W, Hu F, Zhang Q, Zhong M, Wu Y, Zhao L, Zhang F, Cowling BJ, Li F, Leung GM. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med* 2020; 26: 672–675

Heckman JJ. Sample Selection Bias as a Specification Error. *Econometrica* 1979; 47: 153

Helix. 2020. Beyond the cough: symptoms and trends from a COVID-19 survey. Verfügbar unter <https://www.helix.com/blog/early-covid-19-survey-results> (Zugriffsdatum: 03.10.2023)

Hernandez N, Melki I, Jing H, Habib T, Huang SSY, Danielson J, Kula T, Drutman S, Belkaya S, Rattina V, Lorenzo-Diaz L, Boulai A, Rose Y, Kitabayashi N, Rodero MP,

Dumaine C, Blanche S, Lebras M-N, Leung MC, Mathew LS, Boisson B, Zhang S-Y, Boisson-Dupuis S, Giliani S, Chaussabel D, Notarangelo LD, Elledge SJ, Ciancanelli MJ, Abel L, Zhang Q, Marr N, Crow YJ, Su HC, Casanova J-L. Life-threatening influenza pneumonitis in a child with inherited IRF9 deficiency. *J Exp Med* 2018; 215: 2567–2585

Hoebel J, Michalski N, Wachtler B, Diercke M, Neuhauser H, Wieler LH, Hövener C. Socioeconomic Differences in the Risk of Infection During the Second Sars-Cov-2 Wave in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2021; 118: 269–270

Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu N-H, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020; 181: 271-280.e8

Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Montgomery A, Rowan K, Juszczak E, Baillie JK, Haynes R, Landray MJ. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384: 693–704

Horowitz JE, Kosmicki JA, Damask A, Sharma D, Roberts GHL, Justice AE, Banerjee N, Coignet MV, Yadav A, Leader JB, Marcketta A, Park DS, Lanche R, Maxwell E, Knight SC, Bai X, Guturu H, Sun D, Baltzell A, Kury FSP, Backman JD, Girshick AR, O'Dushlaine C, McCurdy SR, Partha R, Mansfield AJ, Turissini DA, Li AH, Zhang M, Mbatchou J, Watanabe K, Gurski L, McCarthy SE, Kang HM, Dobbyn L, Stahl E, Verma A, Sirugo G, Ritchie MD, Jones M, Balasubramanian S, Siminovitch K, Salerno WJ, Shuldiner AR, Rader DJ, Mirshahi T, Locke AE, Marchini J, Overton JD, Carey DJ, Habegger L, Cantor MN, Rand KA, Hong EL, Reid JG, Ball CA, Baras A, Abecasis GR, Ferreira MAR. Genome-wide analysis provides genetic evidence that ACE2 influences COVID-19 risk and yields risk scores associated with severe disease. *Nat Genet* 2022; 54: 382–392

Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 2021; 19: 141–154

Huang Y, Paxton WA, Wolinsky SM, Neumann AU, Zhang L, He T, Kang S, Ceradini D, Jin Z, Yazdanbakhsh K, Kunstman K, Erickson D, Dragon E, Landau NR, Phair J, Ho DD, Koup RA. The role of a mutant CCR5 allele in HIV-1 transmission and disease progression. *Nat Med* 1996; 2: 1240–1243

Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007; 264: 237–243

Illumina. 2023. Infinium Global Screening Array-24 Kit. Verfügbar unter <https://www.illumina.com/products/by-type/microarray-kits/infinium-global-screening.html> (Zugriffsdatum: 13.07.2023)

Institut national de santé publique du Québec. 2023. Données COVID-19 par vague selon l'âge et le sexe au Québec. Verfügbar unter <https://www.inspq.qc.ca/covid-19/donnees/age-sexe> (Zugriffsdatum: 13.07.2023)

Janda A, Engel C, Remppis J, Enkel S, Peter A, Hörber S, Ganzenmueller T, Schober S, Weinstock C, Jacobsen E-M, Fabricius D, Zernickel M, Stamminger T, Dietz A, Groß H-J, Bode SFN, Haddad ADM, Elling R, Stich M, Tönshoff B, Henneke P, Debatin K-M, Franz AR, Renk H. Role of ABO Blood Group in SARS-CoV-2 Infection in Households. *Front Microbiol* 2022; 13: 857965

Just J, Puth M-T, Regenold F, Weckbecker K, Bleckwenn M. Risk factors for a positive SARS-CoV-2 PCR in patients with common cold symptoms in a primary care setting - a retrospective analysis based on a joint documentation standard. *BMC Fam Pract*. 2020; 21: 251

Karki R, Pandya D, Elston RC, Ferlini C. Defining "mutation" and "polymorphism" in the era of personal genomics. *BMC Med Genomics* 2015; 8: 37

Khan M, Khan H, Khan S, Nawaz M. Epidemiological and clinical characteristics of coronavirus disease (COVID-19) cases at a screening clinic during the early outbreak period: a single-centre study. *J Med Microbiol* 2020; 69: 1114–1123

King EA, Davis JW, Degner JF. Are drug targets with genetic support twice as likely to be approved? Revised estimates of the impact of genetic support for drug mechanisms on the probability of drug approval. *PLoS Genet* 2019; 15: e1008489

Kompaniyets L, Goodman AB, Belay B, Freedman DS, Sucusky MS, Lange SJ, Gundlapalli AV, Boehmer TK, Blanck HM. Body Mass Index and Risk for COVID-19-Related Hospitalization, Intensive Care Unit Admission, Invasive Mechanical Ventilation, and Death - United States, March-December 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70: 355–361

Kooner JS, Saleheen D, Sim X, Sehmi J, Zhang W, Frossard P, Been LF, Chia K-S, Dimas AS, Hassanali N, Jafar T, Jowett JBM, Li X, Radha V, Rees SD, Takeuchi F, Young R, Aung T, Basit A, Chidambaram M, Das D, Grundberg E, Hedman AK, Hydrie ZI, Islam M, Khor C-C, Kowlessur S, Kristensen MM, Liju S, Lim W-Y, Matthews DR, Liu J, Morris AP, Nica AC, Pinidiyapathirage JM, Prokopenko I, Rasheed A, Samuel M, Shah N, Shera AS, Small KS, Suo C, Wickremasinghe AR, Wong TY, Yang M, Zhang F, Abecasis GR, Barnett AH, Caulfield M, Deloukas P, Frayling TM, Froguel P, Kato N, Katulanda P, Kelly MA, Liang J, Mohan V, Sanghera DK, Scott J, Seielstad M, Zimmet PZ, Elliott P, Teo YY, McCarthy MI, Danesh J, Tai ES, Chambers JC. Genome-wide association study in individuals of South Asian ancestry identifies six new type 2 diabetes susceptibility loci. *Nat Genet* 2011; 43: 984–989

Koopae HK, Koshkoiyeh AE. SNPs genotyping technologies and their applications in farm animals breeding programs: review. *Braz. arch. biol. technol.* 2014; 57: 87–95

Lam M, Awasthi S, Watson HJ, Goldstein J, Panagiotaropoulou G, Trubetskoy V, Karlsson R, Frei O, Fan C-C, Witte W de, Mota NR, Mullins N, Brügger K, Lee SH, Wray NR, Skarabis N, Huang H, Neale B, Daly MJ, Mattheisen M, Walters R, Ripke S. RICOPIIL: Rapid Imputation for COnsortias PIpeLIne. *Bioinformatics* 2020; 36: 930–933

Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Hans S, Barillari MR, Jouffe L, Saussez S. Loss of Smell and Taste in 2013 European Patients With Mild to Moderate COVID-19. *Ann Intern Med* 2020; 173: 672–675

Levy S, Sutton G, Ng PC, Feuk L, Halpern AL, Walenz BP, Axelrod N, Huang J, Kirkness EF, Denisov G, Lin Y, MacDonald JR, Pang AWC, Shago M, Stockwell TB, Tsiamouri A, Bafna V, Bansal V, Kravitz SA, Busam DA, Beeson KY, McIntosh TC, Remington KA, Abril JF, Gill J, Borman J, Rogers Y-H, Frazier ME, Scherer SW, Strausberg RL, Venter JC. The diploid genome sequence of an individual human. *PLoS Biol* 2007; 5: e254

Li CY, Sung FC. A review of the healthy worker effect in occupational epidemiology. *Occup Med (Lond)* 1999; 49: 225–229

Li J, Liu C. Coding or Noncoding, the Converging Concepts of RNAs. *Front Genet* 2019; 10: 496

Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, Leung KSM, Lau EHY, Wong JY, Xing X, Xiang N, Wu Y, Li C, Chen Q, Li D, Liu T, Zhao J, Liu M, Tu W, Chen C, Jin L, Yang R, Wang Q, Zhou S, Wang R, Liu H, Luo Y, Liu Y, Shao G, Li H, Tao Z, Yang Y, Deng Z, Liu B, Ma Z, Zhang Y, Shi G, Lam TTY, Wu JT, Gao GF, Cowling BJ, Yang B, Leung GM, Feng Z. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med* 2020; 382: 1199–1207

Lim HK, Huang SXL, Chen J, Kerner G, Gilliaux O, Bastard P, Dobbs K, Hernandez N, Goudin N, Hasek ML, García Reino EJ, Lafaille FG, Lorenzo L, Luthra P, Kochetkov T, Bigio B, Boucherit S, Rozenberg F, Vedrinne C, Keller MD, Itan Y, García-Sastre A, Celard M, Orange JS, Ciancanelli MJ, Meyts I, Zhang Q, Abel L, Notarangelo LD, Snoeck H-W, Casanova J-L, Zhang S-Y. Severe influenza pneumonitis in children with inherited TLR3 deficiency. *J Exp Med* 2019; 216: 2038–2056

Liu N, Zhang T, Ma L, Zhang H, Wang H, Wei W, Pei H, Li H. The impact of ABO blood group on COVID-19 infection risk and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Blood Rev* 2021; 48: 100785

Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med* 2020; 38: 1504–1507

Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, Bi Y, Ma X, Zhan F, Wang L, Hu T, Zhou H, Hu Z, Zhou W, Zhao L, Chen J, Meng Y, Wang J, Lin Y,

Yuan J, Xie Z, Ma J, Liu WJ, Wang D, Xu W, Holmes EC, Gao GF, Wu G, Chen W, Shi W, Tan W. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395: 565–574

Ludwig KU, Degenhardt F, Nöthen MM. Die Rolle seltener Varianten bei häufigen Krankheiten. *medgen* 2019; 31: 212–221

Manolio TA. Genomewide association studies and assessment of the risk of disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 166–176

Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Miao X, Li Y, Hu B. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020; 77: 683–690

Marshall JC, Murthy S, Diaz J, Adhikari NK, Angus DC, Arabi YM, Baillie K, Bauer M, Berry S, Blackwood B, Bonten M, Bozza F, Brunkhorst F, Cheng A, Clarke M, Dat VQ, Jong M de, Denholm J, Derde L, Dunning J, Feng X, Fletcher T, Foster N, Fowler R, Gobat N, Gomersall C, Gordon A, Glueck T, Harhay M, Hodgson C, Horby P, Kim Y, Kojan R, Kumar B, Laffey J, Malvey D, Martin-Loeches I, McArthur C, McAuley D, McBride S, McGuinness S, Merson L, Morpeth S, Needham D, Netea M, Oh M-D, Phyu S, Piva S, Qiu R, Salisu-Kabara H, Shi L, Shimizu N, Sinclair J, Tong S, Turgeon A, Uyeki T, van de Veerdonk F, Webb S, Williamson P, Wolf T, Zhang J. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: e192-e197

McCarthy MI. Genomics, type 2 diabetes, and obesity. *N Engl J Med* 2010; 363: 2339–2350

Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, Bouman CCS, Beenen LFM, Kootte RS, Heijmans J, Smits LP, Bonta PI, van Es N. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1995–2002

Moein ST, Hashemian SM, Mansourafshar B, Khorram-Tousi A, Tabarsi P, Doty RL. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol* 2020; 10: 944–950

Nakanishi T, Pigazzini S, Degenhardt F, Cordioli M, Butler-Laporte G, Maya-Miles D, Bujanda L, Bouysran Y, Niemi ME, Palom A, Ellinghaus D, Khan A, Martínez-Bueno M, Rolker S, Amitrano S, Roade Tato L, Fava F, Spinner CD, Prati D, Bernardo D, Garcia F, Darcis G, Fernandez-Cadenas I, Holter JC, Banales JM, Frithiof R, Kiryluk K, Duga S, Asselta R, Pereira AC, Romero-Gómez M, Nafria-Jiménez B, Hov JR, Migeotte I, Renieri A, Planas AM, Ludwig KU, Buti M, Rahmouni S, Alarcón-Riquelme ME, Schulte EC, Franke A, Karlsen TH, Valenti L, Zeberg H, Richards JB, Ganna A. Age-dependent impact of the major common genetic risk factor for COVID-19 on severity and mortality. *J Clin Invest* 2021; 131: e152386

Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, Cook JR, Nordvig AS, Shalev D, Sehrawat TS, Ahluwalia N, Bikdeli B, Dietz D, Der-Nigoghossian C, Liyanage-Don N, Rosner GF, Bernstein EJ, Mohan S, Beckley AA, Seres DS, Choueiri TK, Uriel N, Ausiello JC, Accili D, Freedberg DE, Baldwin M, Schwartz A, Brodie D, Garcia CK, Elkind MSV, Connors JM, Bilezikian JP, Landry DW, Wan EY. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021; 27: 601–615

Nationales Pandemie Kohorten Netz. 2023. Verfügbar unter <https://napkon.de/> (Zugriffsdatum: 19.09.2023)

nature. 2020. The Genome Aggregation Database (gnomAD). Verfügbar unter <https://www.nature.com/immersive/d42859-020-00002-x/index.html> (Zugriffsdatum: 22.09.2023)

Nelson MR, Tipney H, Painter JL, Shen J, Nicoletti P, Shen Y, Floratos A, Sham PC, Li MJ, Wang J, Cardon LR, Whittaker JC, Sanseau P. The support of human genetic evidence for approved drug indications. *Nat Genet* 2015; 47: 856–860

Niemi MEK, Daly MJ, Ganna A. The human genetic epidemiology of COVID-19. *Nat Rev Genet* 2022; 23: 533–546

Nittas V, Gao M, West EA, Ballouz T, Menges D, Wulf Hanson S, Puhan MA. Long COVID Through a Public Health Lens: An Umbrella Review. *Public Health Rev* 2022; 43: 1604501

Olarte L, Schupf N, Lee JH, Tang M-X, Santana V, Williamson J, Maramreddy P, Tycko B, Mayeux R. Apolipoprotein E epsilon4 and age at onset of sporadic and familial Alzheimer disease in Caribbean Hispanics. *Archives of neurology* 2006; 63: 1586–1590

Ortolan A, Lorenzin M, Felicetti M, Doria A, Ramonda R. Does gender influence clinical expression and disease outcomes in COVID-19? A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020; 99: 496–504

Pairo-Castineira E, Clohisey S, Klaric L, Bretherick AD, Rawlik K, Pasko D, Walker S, Parkinson N, Fourman MH, Russell CD, Furniss J, Richmond A, Gountouna E, Wrobel N, Harrison D, Wang B, Wu Y, Meynert A, Griffiths F, Oosthuyzen W, Kousathanas A, Moutsianas L, Yang Z, Zhai R, Zheng C, Grimes G, Beale R, Millar J, Shih B, Keating S, Zechner M, Haley C, Porteous DJ, Hayward C, Yang J, Knight J, Summers C, Shankar-Hari M, Klenerman P, Turtle L, Ho A, Moore SC, Hinds C, Horby P, Nichol A, Maslove D, Ling L, McAuley D, Montgomery H, Walsh T, Pereira AC, Renieri A, Shen X, Ponting CP, Fawkes A, Tenesa A, Caulfield M, Scott R, Rowan K, Murphy L, Openshaw PJM, Semple MG, Law A, Vitart V, Wilson JF, Baillie JK. Genetic mechanisms of critical illness in COVID-19. *Nature* 2021; 591: 92–98

Park A, Iwasaki A. Type I and Type III Interferons - Induction, Signaling, Evasion, and Application to Combat COVID-19. *Cell Host Microbe* 2020; 27: 870–878

Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, Tobin KA, Cerfolio RJ, Francois F, Horwitz LI. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ* 2020; 369: m1966

Pfeifer M, Hamer OW. COVID-19-Pneumonie. *Internist (Berl)* 2020; 61: 793–803

Raisi-Estabragh Z, McCracken C, Bethell MS, Cooper J, Cooper C, Caulfield MJ, Munroe PB, Harvey NC, Petersen SE. Greater risk of severe COVID-19 in Black, Asian and Minority Ethnic populations is not explained by cardiometabolic, socioeconomic or behavioural factors, or by 25(OH)-vitamin D status: study of 1326 cases from the UK Biobank. *J Public Health (Oxf)* 2020; 42: 451–460

Ravindra NG, Alfajaro MM, Gasque V, Huston NC, Wan H, Szigeti-Buck K, Yasumoto Y, Greaney AM, Habet V, Chow RD, Chen JS, Wei J, Filler RB, Wang B, Wang G, Niklason LE, Montgomery RR, Eisenbarth SC, Chen S, Williams A, Iwasaki A, Horvath TL, Foxman EF, Pierce RW, Pyle AM, van Dijk D, Wilen CB. Single-cell longitudinal analysis of SARS-CoV-2 infection in human airway epithelium identifies target cells, alterations in gene expression, and cell state changes. *PLoS Biol* 2021; 19: e3001143

Raychaudhuri S. Mapping Rare and Common Causal Alleles for Complex Human Diseases. *Cell* 2011; 147: 57–69

Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, Barnaby DP, Becker LB, Chelico JD, Cohen SL, Cookingham J, Coppa K, Diefenbach MA, Dominello AJ, Duer-Hefele J, Falzon L, Gitlin J, Hajizadeh N, Harvin TG, Hirschwerk DA, Kim EJ, Kozel ZM, Marrast LM, Mogavero JN, Osorio GA, Qiu M, Zanos TP. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020; 323: 2052–2059

Rieg S, Cube M von, Kalbhenn J, Utzolino S, Pernice K, Bechet L, Baur J, Lang CN, Wagner D, Wolkewitz M, Kern WV, Biever P. COVID-19 in-hospital mortality and mode of death in a dynamic and non-restricted tertiary care model in Germany. *PloS one* 2020; 15: e0242127

Robert Koch Institut. 2015. Infektionsschutz und Infektionsepidemiologie. Verfügbar unter https://www.rki.de/DE/Content/Service/Publikationen/Fachwoerterbuch_Infektionsschutz.pdf?__blob=publicationFile (Zugriffsdatum: 28.09.2021)

Robert Koch Institut. 2021a. Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19. Verfügbar unter https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html;jsessionid=E6026079CA501587EC81653FDC5DB2E2.internet101?nn=13490888#doc13776792bodyText2 (Zugriffsdatum: 27.09.2021)

Robert Koch Institut. 2021b. Epidemiologisches Bulletin. Verfügbar unter https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/27_21.pdf?__blob=publicationFile (Zugriffsdatum: 28.09.2021)

Robert Koch Institut. 2021c. FAQ. Verfügbar unter <https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/NCOV2019/Beispiel-R-Wert-Berechnung.html;jsessionid=124D4DF61E0ACFE13E363CF0D3EC2ADE.internet071> (Zugriffsdatum: 28.09.2021)

Robert Koch Institut. 2021d. Soziale Unterschiede in der COVID-19-Sterblichkeit während der zweiten Infektionswelle in Deutschland. Verfügbar unter https://www.rki.de/DE/Content/GesundAZ/S/Sozialer_Status_Ungleichheit/Faktenblatt_COVID-19-Sterblichkeit.html (Zugriffsdatum: 28.09.2021)

Robert Koch Institut. 2021e. Virus und Epidemiologie. Verfügbar unter https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/NCOV2019/FAQ_Liste_Epidemiologie.html (Zugriffsdatum: 28.09.2021)

Robert Koch-Institut. 2022. Verteilung der Corona-Infektionen (COVID-19) in Deutschland nach Geschlecht. Verfügbar unter <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1103905/umfrage/verteilung-der-corona-infektionen-in-deutschland-nach-geschlecht/> (Zugriffsdatum: 21.09.2023)

Robert Koch-Institut, 2023. COVID-19-Todesfälle in Deutschland. Verfügbar unter <https://zenodo.org/records/10373702> (Zugriffsdatum: 18.10.2023)

Roberts GHL, Partha R, Rhead B, Knight SC, Park DS, Coignet MV, Zhang M, Berkowitz N, Turrisini DA, Gaddis M, McCurdy SR, Pavlovic M, Ruiz L, Sass C, Haug Baltzell AK, Guturu H, Girshick AR, Ball CA, Hong EL, Rand KA. Expanded COVID-19 phenotype definitions reveal distinct patterns of genetic association and protective effects. *Nat Genet* 2022; 54: 374–381

Rommel A, Lippe E von der, Treskova-Schwarzbach M, Scholz S. 2021. Bevölkerung mit einem erhöhten Risiko für schwere COVID-19-Verläufe in Deutschland. Auswertungen der Studie GEDA 2019/2020-EHIS. Verfügbar unter https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/JoHM_S2_2021_Risikogruppen_COVID_19.pdf?_blob=publicationFile (Zugriffsdatum: 27.04.2022)

Rubin E. Striving for Diversity in Research Studies. *N Engl J Med* 2021; 385: 1429–1430

Saxena R, Voight BF, Lyssenko V, Burt NP, Bakker PIW de, Chen H, Roix JJ, Kathiresan S, Hirschhorn JN, Daly MJ, Hughes TE, Groop L, Altshuler D, Almgren P, Florez JC, Meyer J, Ardlie K, Bengtsson Boström K, Isomaa B, Lettre G, Lindblad U, Lyon HN, Melander O, Newton-Cheh C, Nilsson P, Orho-Melander M, Råstam L, Speliotes EK, Taskinen M-R, Tuomi T, Guiducci C, Berglund A, Carlson J, Gianniny L, Hackett R, Hall L, Holmkvist J, Laurila E, Sjögren M, Sterner M, Surti A, Svensson M, Svensson M, Tewhey R, Blumenstiel B, Parkin M, Defelice M, Barry R, Brodeur W, Camarata J, Chia N, Fava M, Gibbons J, Handsaker B, Healy C, Nguyen K, Gates C, Sougnez C, Gage D, Nizzari M, Gabriel SB, Chirn G-W, Ma Q, Parikh H, Richardson D, Ricke D, Purcell S. Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. *Science* 2007; 316: 1331–1336

Schaaf CP, Zschocke J. *Basiswissen Humangenetik*. Berlin, Heidelberg: Springer 2013

Scheet P, Stephens M. A fast and flexible statistical model for large-scale population genotype data: applications to inferring missing genotypes and haplotypic phase. *Am J Hum Genet* 2006; 78: 629–644

Schilling J, Lehfeld A-S, Schumacher D, Diercke M, Buda S, Haas W, RKI COVID-19 Study Group. Krankheitsschwere der ersten COVID-19-Welle in Deutschland basierend auf den Meldungen gemäß Infektionsschutzgesetz. *J Health Monit* 2020; 5: 2–20

Schilling J, Tolksdorf K, Marquis A, Faber M, Pfoch T, Buda S, Haas W, Schuler E, Altmann D, Grote U, Diercke M. Die verschiedenen Phasen der COVID-19-Pandemie in Deutschland: Eine deskriptive Analyse von Januar 2020 bis Februar 2021. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2021; 64: 1093–1106

Schmier JK, Halpern MT. Patient recall and recall bias of health state and health status. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2004; 4: 159–163

Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA* 2020; 323: 2249–2251

Shaw Stewart PD. Seasonality and selective trends in viral acute respiratory tract infections. *Med Hypotheses* 2016; 86: 104–119

Shelton JF, Shastri AJ, Ye C, Weldon CH, Filshtein-Sonmez T, Coker D, Symons A, Esparza-Gordillo J, Aslibekyan S, Auton A. Trans-ancestry analysis reveals genetic and nongenetic associations with COVID-19 susceptibility and severity. *Nat Genet* 2021; 53: 801–808

Sigfrid L, Drake TM, Pauley E, Jesudason EC, Olliaro P, Lim WS, Gillesen A, Berry C, Lowe DJ, McPeake J, Lone N, Munblit D, Cevik M, Casey A, Bannister P, Russell CD, Goodwin L, Ho A, Turtle L, O'Hara ME, Hastie C, Donohue C, Spencer RG, Donegan C, Gummery A, Harrison J, Hardwick HE, Hastie CE, Carson G, Merson L, Baillie JK, Openshaw P, Harrison EM, Docherty AB, Semple MG, Scott JT. Long Covid in adults discharged from UK hospitals after Covid-19: A prospective, multicentre cohort study using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol. *Lancet Reg Health Eur.* 2021; 8: 100186

Solanich X, Vargas-Parra G, van der Made CI, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J, Antolí A, Del Valle J, Rocamora-Blanch G, Setién F, Esteller M, van Reijmersdal SV, Riera-Mestre A, Sabater-Riera J, Capellá G, van de Veerdonk FL, van der Hoven B, Corbella X, Hoischen A, Lázaro C. Genetic Screening for TLR7 Variants in Young and Previously Healthy Men With Severe COVID-19. *Front Immunol* 2021; 12: 719115

Sørensen TI, Nielsen GG, Andersen PK, Teasdale TW. Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees. *N Engl J Med* 1988; 318: 727–732

Statistisches Bundesamt (Destatis). 2023. Gesundheitspersonal. Verfügbar unter https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitspersonal/_inhalt.html (Zugriffsdatum: 21.09.2023)

Umwelt/Gesundheit/Gesundheitspersonal/_inhalt.html (Zugriffsdatum: 21.09.2023)

Sulem P, Gudbjartsson DF, Stacey SN, Helgason A, Rafnar T, Magnusson KP, Manolescu A, Karason A, Palsson A, Thorleifsson G, Jakobsdottir M, Steinberg S, Pálsson S, Jonasson F, Sigurgeirsson B, Thorisdottir K, Ragnarsson R, Benediktsdottir KR, Aben KK, Kiemenev LA, Olafsson JH, Gulcher J, Kong A, Thorsteinsdottir U,

Stefansson K. Genetic determinants of hair, eye and skin pigmentation in Europeans. *Nat Genet* 2007; 39: 1443–1452

The COVID-19 Host Genetics Initiative. The COVID-19 Host Genetics Initiative, a global initiative to elucidate the role of host genetic factors in susceptibility and severity of the SARS-CoV-2 virus pandemic. *Eur J Hum Genet* 2020; 28: 715–718

The Host Genetics Initiative. Mapping the human genetic architecture of COVID-19. *Nature* 2021; 600: 472–477

The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. *China CDC Wkly* 2020; 2: 113–122

The Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007; 447: 661–678

Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, O'Huigin C, Kidd J, Kidd K, Khakoo SI, Alexander G, Goedert JJ, Kirk GD, Donfield SM, Rosen HR, Tobler LH, Busch MP, McHutchison JG, Goldstein DB, Carrington M. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 2009; 461: 798–801

Thorven M, Grahn A, Hedlund K-O, Johansson H, Wahlfrid C, Larson G, Svensson L. A homozygous nonsense mutation (428G--A) in the human secretor (FUT2) gene provides resistance to symptomatic norovirus (GGII) infections. *J Virol* 2005; 79: 15351–15355

Tian C, Hromatka BS, Kiefer AK, Eriksson N, Noble SM, Tung JY, Hinds DA. Genome-wide association and HLA region fine-mapping studies identify susceptibility loci for multiple common infections. *Nat Commun* 2017; 8: 599

Tufan A, Avanoğlu Güler A, Matucci-Cerinic M. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. *Turk J Med Sci* 2020; 50: 620–632

Uffelmann E, Huang QQ, Munung NS, Vries J de, Okada Y, Martin AR, Martin HC, Lappalainen T, Posthuma D. Genome-wide association studies. *Nat Rev Methods Primers* 2021; 1

van der Made CI, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J, van den Heuvel G, Mantere T, Kersten S, van Deuren RC, Steehouwer M, van Reijmersdal SV, 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, Mast Q de, Bleeker-Rovers CP, Joosten LAB, Yntema HG, Gilissen C, Nelen M, van der Meer JWM, Brunner HG, Netea MG, van de Veerdonk FL, Hoischen A. Presence of Genetic Variants Among Young Men With Severe COVID-19. *JAMA* 2020; 324: 663–673

van Dijk EL, Auger H, Jaszczyszyn Y, Thermes C. Ten years of next-generation sequencing technology. *Trends Genet* 2014; 30: 418–426

van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, Tamin A, Harcourt JL, Thornburg NJ, Gerber SI, Lloyd-Smith JO, Wit E de, Munster VJ. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020; 382: 1564–1567

Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tobacco induced diseases* 2020; 18: 20

Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, Cuomo-Dannenburg G, Thompson H, Walker PGT, Fu H, Dighe A, Griffin JT, Baguelin M, Bhatia S, Boonyasiri A, Cori A, Cucunubá Z, FitzJohn R, Gaythorpe K, Green W, Hamlet A, Hinsley W, Laydon D, Nedjati-Gilani G, Riley S, van Elsland S, Volz E, Wang H, Wang Y, Xi X, Donnelly CA, Ghani AC, Ferguson NM. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 669–677

Vuille-dit-Bille RN, Camargo SM, Emmenegger L, Sasse T, Kummer E, Jando J, Hamie QM, Meier CF, Hunziker S, Forras-Kaufmann Z, Kuyumcu S, Fox M, Schwizer W, Fried M, Lindenmeyer M, Götze O, Verrey F. Human intestine luminal ACE2 and amino acid transporter expression increased by ACE-inhibitors. *Amino acids* 2015; 47: 693–705

Wachtler B, Michalski N, Nowossadeck E, Diercke M, Wahrendorf M, Santos-Hövenner C, Lampert T, Hoebel J. Socioeconomic inequalities and COVID-19 – A review of the current international literature. *J Health Monit* 2020; 5: 3–17

Wallinga J, Teunis P. Different epidemic curves for severe acute respiratory syndrome reveal similar impacts of control measures. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 509–516

Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veessler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* 2020; 181: 281-292.e6

Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323: 1061–1069

Wang Y, Wang J-G. Genome-Wide Association Studies of Hypertension and Several Other Cardiovascular Diseases. *Pulse (Basel, Switzerland)* 2019; 6: 169–186

Williams FMK, Freidin MB, Mangino M, Couvreur S, Visconti A, Bowyer RCE, Le Roy CI, Falchi M, Mompeó O, Sudre C, Davies R, Hammond C, Menni C, Steves CJ, Spector TD. 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

Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, Curtis HJ, Mehrkar A, Evans D, Inglesby P, Cockburn J, McDonald HI, MacKenna B, Tomlinson L, Douglas IJ, Rentsch CT, Mathur R, Wong AYS, Grieve R, Harrison D, Forbes H, Schultze A, Croker R, Parry J, Hester F, Harper S, Perera R, Evans SJW, Smeeth L, Goldacre B. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020; 584: 430–436

World Health Organization. 2020a. Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases. Verfügbar unter [file:///C:/Users/selin/Downloads/WHO-COVID-19-laboratory-2020.5-eng%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/selin/Downloads/WHO-COVID-19-laboratory-2020.5-eng%20(2).pdf) (Zugriffsdatum: 28.09.2021)

World Health Organization. 2020b. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel

coronavirus (2019-nCoV). Verfügbar unter [https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))

World Health Organization. 2020c. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions. Verfügbar unter <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions> (Zugriffsdatum: 27.09.2021)

World Health Organization. 2021a. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. Verfügbar unter [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it) (Zugriffsdatum: 27.09.2021)

World Health Organization. 2021b. WHO-Coronavirus (COVID-19)-Dashboard. Verfügbar unter <https://covid19.who.int/> (Zugriffsdatum: 19.11.2021)

World Health Organization. 2022. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Verfügbar unter <https://covid19.who.int/table>

Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O, Graham BS, McLellan JS. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020; 367: 1260–1263

Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G, Hu Y, Tao Z-W, Tian J-H, Pei Y-Y, Yuan M-L, Zhang Y-L, Dai F-H, Liu Y, Wang Q-M, Zheng J-J, Xu L, Holmes EC, Zhang Y-Z. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020; 579: 265–269

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: 1239–1242

Yang Y, Peng F, Wang R, Yange M, Guan K, Jiang T, Xu G, Sun J, Chang C. The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China. *J Autoimmun* 2020; 109: 102434

Yao H, Song Y, Chen Y, Wu N, Xu J, Sun C, Zhang J, Weng T, Zhang Z, Wu Z, Cheng L, Shi D, Lu X, Lei J, Crispin M, Shi Y, Li L, Li S. Molecular Architecture of the SARS-CoV-2 Virus. *Cell* 2020; 183: 730-738.e13

Zeberg H, Pääbo S. The major genetic risk factor for severe COVID-19 is inherited from Neanderthals. *Nature* 2020; 587: 610–612

Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, Wang X, Yuan J, Li T, Li J, Qian S, Hong C, Wang F, Liu Y, Wang Z, He Q, Li Z, He B, Zhang T, Fu Y, Ge S, Liu L, Zhang J, Xia N, Zhang Z. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020; 71: 2027–2034

Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382: 727–733

Zietz M, Zucker J, Tatonetti NP. Associations between blood type and COVID-19 infection, intubation, and death. *Nat Commun* 2020; 11: 5761

9. Danksagung

Mein erster und größter Dank geht an meine Doktormutter und Betreuerin Dr. Kerstin Ludwig, die mir wirklich stets mit Rat und Tat beiseite stand. Ohne sie und ihre ausführlichen Korrekturen und Ratschläge hätte die Arbeit, wie sie nun vorliegt, nie entstehen können. Eine bessere Betreuung hätte ich mir nicht wünschen können. Ein großes Dankeschön geht außerdem an Prof. Dr. Markus Nöthen, Direktor des Instituts für Humangenetik der Uni Bonn, in dessen Institut ich die Möglichkeit erhielt eine Dissertation zu schreiben.

Außerdem möchte ich mich bei Julia Fazaal bedanken, die mich bei der Rekrutierungsarbeit für die BoSCO-Studie sehr unterstützt hat, sowie bei Julia Westmaier, die die genetischen Untersuchungen für die BoSCO-Studie durchgeführt hat.

Ganz herzlich möchte ich mich außerdem bei Paul Nowotny für sein Durchhaltevermögen und seine nie aufhörende Unterstützung bedanken. Undine von Lucadou danke ich für ihre Zeit und Mühe beim Korrekturlesen meiner Arbeit und auch für all den Beistand darüber hinaus. Zu guter Letzt möchte ich mich außerdem aus tiefstem Herzen bei meinen Eltern für die bekräftigenden Worte, die inhaltliche, sowie mentale Unterstützung und ihren bedingungslosen Glauben in mich bedanken, ohne den ich nie so weit gekommen wäre.

10. Anhang

Anhang 1

Publikationen unter Verwendung der BoSCO-Studie

Cruz R, Diz-de Almeida S, López de Heredia M, Quintela I, Ceballos FC, Pita G, Lorenzo-Salazar JM, González-Montelongo R, Gago-Domínguez M, Sevilla Porras M, Tenorio Castaño JA, Nevado J, Aguado JM, Aguilar C, Aguilera-Albesa S, Almadana V, Almoguera B, Alvarez N, Andreu-Bernabeu Á, Arana-Arri E, Arango C, Arranz MJ, Artiga M-J, Baptista-Rosas RC, Barreda-Sánchez M, Belhassen-Garcia M, Bezerra JF, Bezerra MAC, Boix-Palop L, Brion M, Brugada R, Bustos M, Calderón EJ, Carbonell C, Castano L, Castelao JE, Conde-Vicente R, Cordero-Lorenzana ML, Cortes-Sanchez JL, Corton M, Darnaude MT, Martino-Rodríguez A de, Del Campo-Pérez V, Diaz de Bustamante A, Domínguez-Garrido E, Luchessi AD, Eiros R, Estigarribia Sanabria GM, 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 JF, Herrero MJ, Herrero-Gonzalez A, Jimenez-Sousa MA, Lattig MC, Liger Borja A, Lopez-Rodriguez R, Mancebo E, Martín-López C, Martín V, Martinez-Nieto O, Martinez-Lopez I, Martinez-Resendez MF, Martinez-Perez A, Mazzeu JF, Merayo Macías E, Minguez P, Moreno Cuerda V, Silbiger VN, Oliveira SF, Ortega-Paino E, Parellada M, Paz-Artal E, Santos NPC, Pérez-Matute P, Perez P, Pérez-Tomás ME, Perucho T, Pinsach-Abuin ML, Pompa-Mera EN, Porras-Hurtado GL, Pujol A, Ramiro León S, Resino S, Fernandes MR, Rodríguez-Ruiz E, Rodriguez-Artalejo F, Rodriguez-Garcia JA, Ruiz Cabello F, Ruiz-Hornillos J, Ryan P, Soria JM, Souto JC, Tamayo E, Tamayo-Velasco A, Taracido-Fernandez JC, Teper A, Torres-Tobar L, Urioste M, Valencia-Ramos J, Yáñez Z, Zarate R, Nakanishi T, Pigazzini S, Degenhardt F, Butler-Laporte G, Maya-Miles D, Bujanda L, Bouysran Y, Palom A, Ellinghaus D, Martínez-Bueno M, **Rolker S**, Amitrano S, Roade L, Fava F, Spinner CD, Prati D, Bernardo D, Garcia F, Darcis G, Fernández-Cadenas I, Holter JC, Banales JM, Frithiof R, Duga S, Asselta R, Pereira AC, Romero-Gómez M, Nafria-Jiménez B, Hov JR, Migeotte I, Renieri A, Planas AM, Ludwig KU, Buti M, Rahmouni S, Alarcón-Riquelme ME, Schulte EC, Franke A, Karlsen TH, Valenti L, Zeberg H, Richards B, Ganna A, Boada M, Rojas I de,

Ruiz A, Sánchez-Juan P, Real LM, Guillen-Navarro E, Ayuso C, González-Neira A, Riancho JA, Rojas-Martinez A, Flores C, Lapunzina P, Carracedo A. Novel genes and sex differences in COVID-19 severity. *Human molecular genetics* 2022; 31: 3789–3806

Nakanishi T, Pigazzini S, Degenhardt F, Cordioli M, Butler-Laporte G, Maya-Miles D, Bujanda L, Bouysran Y, Niemi ME, Palom A, Ellinghaus D, Khan A, Martínez-Bueno M, **Rolker S**, Amitrano S, Roade Tato L, Fava F, Spinner CD, Prati D, Bernardo D, Garcia F, Darcis G, Fernandez-Cadenas I, Holter JC, Banales JM, Frithiof R, Kiryluk K, Duga S, Asselta R, Pereira AC, Romero-Gómez M, Nafría-Jiménez B, Hov JR, Migeotte I, Renieri A, Planas AM, Ludwig KU, Buti M, Rahmouni S, Alarcón-Riquelme ME, Schulte EC, Franke A, Karlsen TH, Valenti L, Zeberg H, Richards JB, Ganna A. Age-dependent impact of the major common genetic risk factor for COVID-19 on severity and mortality. *J Clin Invest* 2021; 131: e152386

The Host Genetics Initiative. Mapping the human genetic architecture of COVID-19. *Nature* 2021; 600: 472–477

COVID-19 Host Genetics Initiative. A second update on mapping the human genetic architecture of COVID-19. *Nature* 2023; 621: E7-E26

Fallerini C, Picchiotti N, Baldassarri M, Zguro K, Daga S, Fava F, Benetti E, Amitrano S, Bruttini M, Palmieri M, Croci S, Lista M, Beligni G, Valentino F, Meloni I, Tanfoni M, Minnai F, Colombo F, Cabri E, Fratelli M, Gabbi C, Mantovani S, Frullanti E, Gori M, Crawley FP, Butler-Laporte G, Richards B, Zeberg H, Lipcsey M, Hultström M, Ludwig KU, Schulte EC, Pairo-Castineira E, Baillie JK, Schmidt A, Frithiof R, Mari F, Renieri A, Furini S, **WES/WGS Working Group Within the HGI**, GenOMICC Consortium, GEN-COVID Multicenter Study. Common, low-frequency, rare, and ultra-rare coding variants contribute to COVID-19 severity. *Hum Genet* 2022; 141: 147–173

Butler-Laporte G, Povysil G, Kosmicki JA, Cirulli ET, Drivas T, Furini S, Saad C, Schmidt A, Olszewski P, Korotko U, Quinodoz M, Çelik E, Kundu K, Walter K, Jung J, Stockwell AD, Sloofman LG, Jordan DM, Thompson RC, Del Valle D, Simons N, Cheng E, Sebra R,

Schadt EE, Kim-Schulze S, Gnjatic S, Merad M, Buxbaum JD, Beckmann ND, Charney AW, Przychodzen B, Chang T, Pottinger TD, Shang N, Brand F, Fava F, Mari F, Chwialkowska K, Niemira M, Pula S, Baillie JK, Stuckey A, Salas A, Bello X, Pardo-Seco J, Gómez-Carballa A, Rivero-Calle I, Martín-Torres F, Ganna A, Karczewski KJ, Veerapen K, Bourgey M, Bourque G, Eveleigh RJ, Forgetta V, Morrison D, Langlais D, Lathrop M, Mooser V, Nakanishi T, Frithiof R, Hultström M, Lipcsey M, Marincevic-Zuniga Y, Nordlund J, Schiabor Barrett KM, Lee W, Bolze A, White S, Riffle S, Tanudjaja F, Sandoval E, Neveux I, Dabe S, Casadei N, Motameny S, Alaamery M, Massadeh S, Aljawini N, Almutairi MS, Arabi YM, Alqahtani SA, Al Harthi FS, Almutairi A, Alqubaishi F, Alotaibi S, Binowayn A, Alsolm EA, El Bardisy H, Fawzy M, Cai F, Soranzo N, Butterworth A, Geschwind DH, Arteaga S, Stephens A, Butte MJ, Boutros PC, Yamaguchi TN, Tao S, Eng S, Sanders T, Tung PJ, Broudy ME, Pan Y, Gonzalez A, Chavan N, Johnson R, Pasaniuc B, Yaspan B, Smieszek S, Rivolta C, Bibert S, Bochud P-Y, Dabrowski M, Zawadzki P, Sypniewski M, Kaja E, Chariyavilaskul P, Nilaratanakul V, Hirankarn N, Shotelersuk V, Pongpanich M, Phokaew C, Chetruengchai W, Tokunaga K, Sugiyama M, Kawai Y, Hasegawa T, Naito T, Namkoong H, Eda Hiro R, Kimura A, Ogawa S, Kanai T, Fukunaga K, Okada Y, Imoto S, Miyano S, Mangul S, Abedalthagafi MS, Zeberg H, Grzymalski JJ, Washington NL, Ossowski S, Ludwig KU, Schulte EC, Riess O, Moniuszko M, Kwasniewski M, Mbarek H, Ismail SI, Verma A, Goldstein DB, Kiryluk K, Renieri A, Ferreira MAR, Richards JB, COVID-19 Host Genetics Initiative, **DeCOI Host Genetics Group**, GEN-COVID Multicenter Study (Italy), Mount Sinai Clinical Intelligence Center, GEN-COVID consortium (Spain), GenOMICC Consortium, Japan COVID-19 Task Force, Regeneron Genetics Center. Exome-wide association study to identify rare variants influencing COVID-19 outcomes: Results from the Host Genetics Initiative. *PLoS Genet* 2022; 18: e1010367

Anhang 2: Tabelle der genomweit signifikanten Ergebnisse der drei COVID-19 Phänotyp-Analysen der HGI-Metaanalyse

In der Tabelle sind die Loci gelistet, die genomweite Signifikanz ($P < 1.67 \times 10^{-8}$) in mindestens einer der drei Metaanalysen der COVID-19 Phänotypen erreichten: i) kritisch Erkrankte ($n=6\,179$ Fälle und $n=1\,483\,780$ Kontrollen), ii) Hospitalisierte ($n=13\,641$ Fälle und $2\,070\,709$ Kontrollen) und iii) mit gemeldeter Infektion ($n=49\,562$ Fälle und $n=1\,770\,206$ Kontrollen). Assoziationen, die keine genomweite Signifikanz ($P < 1.67 \times 10^{-8}$) in der jeweiligen Analyse erreichten, sind grau markiert. Der in der Tabelle angegebene P-Wert gilt für die Assoziation der jeweiligen Variante in der Metaanalyse. Als Indikator für die Heterogenität in der Metaanalyse wurde Cochran's Q berechnet. Der vorgeschlagene Phänotyp wurde dann aus den Heterogenitätstestungen abgeleitet. Die „Gene in LD“ umfassen Gene, die sich im Kopplungsungleichgewicht mit der jeweiligen Leitvariante befinden ($r^2 > 0.6$). Gene mit dem geringsten Abstand von der Leitvariante sind dabei fett hervorgehoben. Die Gene mit kodierenden Varianten umfassen Gene mit einer Loss-of-Function- oder Missense-Variante in LD mit der jeweiligen Leitvariante ($r^2 > 0.6$).

¹ Referenz-Allel, ² Effekt-Allel, ³ Konfidenzintervall

Die Tabelle wurde aus den *supplements* des Papers „*Mapping the human genetic architecture of COVID-19*“ aus der Zeitschrift *Nature* von „*The Host Genetics Initiative*“ (2021) entnommen, das unter der Creative Commons Attribution 4.0 International License lizenziert ist (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>). Die Tabelle wurde aus dem Englischen übersetzt und enthält von der Autorin der vorliegenden Arbeit vorgenommene Kürzungen.

rsid	Chromosom: Position (b38)	Ref.- Allel ¹	Eff.- Allel ²	COVID-19 Phänotyp	OR (KI ³)	P-Wert	Suggestierter Phänotypeinf luss	Gene in LD (fett: nächstes Gen)	Gene mit kodierenden Varianten
rs2271616	3:45796521	G	T	Kritisch krank	1,137 (1,048-1,233)	1,91E-03	Suszeptibilität	SLC6A20	SLC6A20
rs2271616				Hospitalisiert	1,124 (1,067-1,185)	1,05E-05			
rs2271616				Bestätigte Infektion	1,155 (1,128-1,181)	1,79E-34			
rs10490770	3:45823240	T	C	Kritisch krank	1,885 (1,748-2,032)	2,20E-61	Erkrankungs- schweregrad	LZTFL1	
rs10490770				Hospitalisiert	1,649 (1,562-1,741)	1,44E-73			
rs10490770				Bestätigte Infektion	1,160 (1,131-1,190)	9,72E-30			
rs11919389	3:101705614	T	C	Kritisch krank	0,978 (0,932-1,025)	3,51E-01	Suszeptibilität	ZBTB1, RPL24 , CEP97, NXPE3	
rs11919389				Hospitalisiert	0,948 (0,919-0,978)	8,13E-04			
rs11919389				Bestätigte Infektion	0,941 (0,927-0,956)	3,46E-15			
rs1886814	6:41534945	A	C	Kritisch krank	1,317 (1,161-1,493)	1,79E-05	Erkrankungs- schweregrad	FOXP4	
rs1886814				Hospitalisiert	1,262 (1,171-1,360)	1,11E-09			
rs1886814				Bestätigte Infektion	1,106 (1,067-1,145)	2,41E-08			
rs72711165	8:124324323	T	C	Kritisch krank	1,227 (1,031-1,461)	2,14E-02	Erkrankungs- schweregrad	TMEM65	
rs7271116				Hospitalisiert	1,370 (1,236-1,518)	2,13E-09			
rs72711165				Bestätigte Infektion	1,077 (1,018-1,140)	9,43E-03			
rs912805253		C	T	Kritisch krank	0,877 (0,831-0,926)	2,16E-06		ABO	ABO
rs912805253				Hospitalisiert	0,902	5,37E-10			

	9:133274084				(0,873-0,932)		Suszeptibilität		
rs912805253				Bestätigte Infektion	0,905 (0,891-0,918)	1,45E-39			
rs10774671				Kritisch krank	1,200 (1,142-1,260)	4,08E-13			
rs10774671	12:112919388	G	A	Hospitalisiert	1,107 (1,072-1,143)	6,14E-10	Erkrankungs- schweregrad	OAS1 , OAS2	OAS3, OAS1, OAS3
rs10774671				Bestätigte Infektion	1,059 (1,041-1,077)	1,61E-11			
rs1819040				Kritisch krank	0,906 (0,858-0,958)	5,02E-04			
rs1819040	17:46142465	T	A	Hospitalisiert	0,879 (0,845-0,915)	1,83E-10	Erkrankungs- schweregrad	ARHGAP27, PLEKHM1, LINC02210- CRHR1, CRHR1, SPPL2C, MAPT, STH, KANSL1 , LRRC37A, ARL17B, LRRC37A2, ARL17A, NSF, WNT3	ARHGAP27, KANSL1, MAPT, SPPL2C, STH
rs1819040				Bestätigte Infektion	0,957 (0,939-0,975)	5,05E-06			
rs77534576				Kritisch krank	1,446 (1,278-1,635)	4,37E-09			
rs77534576	17:49863303	C	T	Hospitalisiert	1,256 (1,152-1,369)	2,26E-07	Erkrankungs- schweregrad	KAT7 , TAC4	
rs77534576				Bestätigte Infektion	1,084 (1,041-1,130)	1,08E-04			
rs2109069				Kritisch krank	1,260 (1,201-1,320)	9,68E-22			
rs2109069	19:4719431	G	A	Hospitalisiert	1,154 (1,117-1,194)	2,76E-17	Erkrankungs- schweregrad	DPP9	
rs2109069				Bestätigte Infektion	1,049 (1,032-1,066)	4,08E-09			
rs74956615				Kritisch krank	1,434 (1,293-1,591)	9,71E-12			
rs74956615	19:10317045	T	A	Hospitalisiert	1,266 (1,176-1,364)	5,05E-10	Erkrankungs- schweregrad	ICAM1, ICAM4, ICAM5, ZGLP1, FDX2, RAVER1 , ICAM3, TYK2	TYK2
rs74956615				Bestätigte Infektion	1,055 (1,018-1,094)	3,68E-03			
rs4801778				Kritisch krank	0,913 (0,860-0,970)	3,12E-03			
rs4801778	19:48867352	G	T	Hospitalisiert	0,955 (0,917-0,995)	2,90E-02	Suszeptibilität	PLEKHA4 , PPP1R15, TULP2, NUCB1	PPP1R15A
rs4801778				Bestätigte Infektion	0,946 (0,928-0,964)	1,18E-08			
rs13050728				Kritisch krank	0,819 (0,781-0,858)	1,05E-16			
rs13050728	21:33242905	T	C	Hospitalisiert	0,861 (0,834-0,889)	2,72E-20	Erkrankungs- schweregrad	IFNAR2	
rs13050728				Bestätigte Infektion	0,967 (0,952-0,981)	1,28E-05			

Anhang 3: Fragebogen der BoSCO-Studie

Liebe Studienteilnehmerin, lieber Studienteilnehmer,
vielen Dank, dass Sie sich die Zeit nehmen und bei der **Bonner Studie zur COVID-Genetik (BoSCO)** mitmachen! Zum Einschluss in unsere Studie benötigen wir einige Informationen über Sie selbst und den Verlauf der SARS-CoV-2-Infektion. Wir bitten Sie, den folgenden Fragebogen auszufüllen und gemeinsam mit der Speichelprobe an uns zurückzuschicken. Sie können den Fragebogen auch mit uns gemeinsam telefonisch ausfüllen, in diesem Fall übernehmen wir für Sie das Eintragen der Informationen. Vereinbaren Sie hierfür einfach einen Termin unter **0228-6885421**, oder per Email unter **mitmachen@bosco-studie.de!** Falls Sie im Rahmen Ihrer Corona-Erkrankung einen Arzt / eine Klinik aufgesucht haben, freuen wir uns auch über die Rücksendung des Formulars zur Entbindung von der Ärztlichen Schweigepflicht. Eine Teilnahme an unserer Studie ist aber natürlich auch ohne dieses Dokument möglich.

Vielen Dank!

Ihr BoSCO-Studienteam

Datum: _____

1) Allgemeine Angaben:

1.1 Ihr Name: _____

1.2 Ihr Geburtsdatum: _____

1.3 Wurden Sie positiv auf SARS-CoV-2 getestet? Ja Nein

➤ Falls **Ja**: Datum des 1. Positiv-Tests: _____

Datum des 1. Negativ-Tests: _____ (sofern durchgeführt)

Art des Positiv-Tests: Rachenabstrich (PCR) Blut (Antikörper) andere: _____

➤ Falls **Nein**:

kein Test durchgeführt

Rachenabstrich negativ

Antikörper-Test negativ

1.4 Ihr Geschlecht zur Geburt:

Männlich

Weiblich

Divers

keine

Angabe

1.5 Ihr Geburtsort: _____

1.6 Ihr Geburtsland: _____

1.7 Geburtsland der Mutter: _____ 1.8 Geburtsland des Vaters: _____

1.9 Größe: _____ cm Weiß ich nicht keine Angabe

1.10 Gewicht: _____ kg Weiß ich nicht keine Angabe

1.11 Bei weiblichem Geschlecht: Besteht bei Ihnen aktuell eine Schwangerschaft?

Ja; Bitte geben Sie ihren Schwangerschaftsmonat an: _____

Keine bestehende Schwangerschaft

keine Angabe

1.12 Was ist Ihr höchster Bildungsabschluss (*Mehrfachnennung möglich*)?

Keiner

Ausbildung / Lehre

Hauptschulabschluss

Fachhoch- oder Hochschulabschluss

Mittlere Reife

Andere: _____

(Fach-)Abitur

Keine Angabe

2) Informationen zur Exposition:

2.1 Haben Sie Kenntnis über einen Kontakt zu einer Person mit positiver Testung auf SARS-CoV-2 bzw. nachgewiesener COVID-19 Erkrankung, oder sind Sie in Ihrem Beruf u.U. einer höheren Exposition von SARS-CoV-2-Viren ausgesetzt (z.B. in der Pflege)?

Nein

- Ja, und zwar (*bitte ankreuzen*):
 Haushalt/Familie Beruf (z.B. Pflege) Andere: _____

Weiß ich nicht

2.2 Wenn Sie eine bestätigte Infektion hatten, welche Reisetätigkeit hatten Sie innerhalb der letzten 20 Tage vor Ihrer Infektion?

- Im Inland (Ort: _____)
 Im Ausland (Ort: _____)
 Im Inland und Ausland (Orte: _____)
 Keine Reisen
 Weiß ich nicht

3) Angaben zu Einfluss- oder Risikofaktoren:

3.1 Haben Sie in Ihrem Leben mind. 100 Zigaretten geraucht?

- Ja Weiß ich nicht
 Nein Keine Angabe

3.2 Wie viele Zigaretten pro Tag rauchen Sie normalerweise durchschnittlich?

- Ich rauche nicht (mehr) regelmäßig
 1-10
 11-20
 21-30
 31 oder mehr
 Weiß ich nicht
 Keine Angabe

3.3 In welchem Umfang trinken Sie normalerweise Alkohol?

- Nie
 selten (ca. einmal im Monat, ca. 1 Glas Wein / Bier)
 mäßig (ca. einmal pro Woche, ca. 1 Glas Wein / Bier)
 häufig (ca. 2-3mal pro Woche, ca. 1 Glas Wein / Bier)
 oft (nahezu täglich, ca. 1 Glas Wein / Bier)
 anderer Umfang: _____

3.4 Konsumieren Sie regelmäßig Drogen (z.B. Marihuana, Crystal Meth, Crack, Kokain)?

- Nein
 Ja
 Wenn ja, weitere Angaben (z.B. Umfang, Art): _____
 keine Angabe

3.5 Welche der folgenden Impfungen wurden bei Ihnen in den letzten 10 Jahren durchgeführt?

- Grippeimpfung, letztmalig im Jahr _____
 Pneumokokken
 Tuberkulose
 Andere keine Weiß ich nicht / keine Angabe

3.6 Welche Blutgruppe haben Sie?

- A B AB 0 Weiß ich nicht / keine Angabe

3.7 Wie ist Ihr Rhesusfaktor-Status:

- Positiv Negativ Weiß ich nicht / keine Angabe

4) Angaben zu bestehenden (Vor-)Erkrankungen:

a) Immunsystem

4.1 Wurde bei Ihnen jemals eine Organtransplantation durchgeführt?

- Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe

Falls Ja: Welche(s) Organ(e) wurde(n) transplantiert?

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Herz | <input type="checkbox"/> Blutgefäße |
| <input type="checkbox"/> Niere | <input type="checkbox"/> Gehörknöchelchen |
| <input type="checkbox"/> Leber | <input type="checkbox"/> Herzklappen |
| <input type="checkbox"/> Bauchspeicheldrüse | <input type="checkbox"/> Hirnhaut |
| <input type="checkbox"/> Darm | <input type="checkbox"/> Knochengewebe |
| <input type="checkbox"/> Lunge | <input type="checkbox"/> Sehne |
| <input type="checkbox"/> Auge (Hornhaut) | <input type="checkbox"/> Andere: _____ |

- 4.2 Wurde bei Ihnen jemals eine Knochenmarktransplantation durchgeführt?
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe
- 4.3 Leiden Sie unter einer Autoimmun- oder rheumatischen Erkrankung (z.B. rheumatoide Arthritis, Kollagenosen wie systemischer Lupus erythematoses, multiple Sklerose, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Vaskulitiden)?
 Nein Ja, an _____ Weiß ich nicht / keine Angabe
- 4.4 Leiden Sie unter einem angeborenen Immundefekt?
 Nein Ja, an _____ Weiß ich nicht / keine Angabe
- 4.5 Wurde bei Ihnen Diabetes / Zuckerkrankheit diagnostiziert?
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe
 Falls **Ja**: Welcher Typ? Typ 1 Typ 2 Typ 3 unbekannt
 Werden Sie aktuell mit Insulin behandelt?
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe
- 4.6 Leiden Sie unter Allergien?
 Nein Ja, an: _____ Weiß ich nicht / keine Angabe
- 4.7 Leiden Sie an einer HIV-Infektion?
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe
Falls bekannt: derzeitige Anzahl der CD4+ T-Zellen: _____ / HIV Viruslast: _____

b) Atemwege

- 4.7 Wurde bei Ihnen eine COPD (chronisch obstruktive Lungenerkrankung) diagnostiziert?
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe
- 4.8 Leiden Sie an Asthma?
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe
- 4.9 Leiden Sie an Zystischer Fibrose (Mukoviszidose)?
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe
- 4.10 Leiden Sie derzeit an Schlafapnoe?
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe
- 4.11 Leiden Sie an einer bisher nicht genannten chronischen Lungenerkrankung (wie z.B. Lungenfibrose, Lungenhochdruck, Pickwick-Syndrom)?
 Nein Ja, an _____ Weiß ich nicht / keine Angabe
- 4.12 Verwenden Sie zu Hause ein Beatmungsgerät (z.B. nachts) oder bestand bereits vor der COVID-19-Erkrankung eine Beatmungstherapie in jeglicher Form?
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe

c) Urogenitaltrakt und metabolisch:

- 4.13 Leiden Sie an einer chronischen Nierenerkrankung?
 Nein Ja, mit Dialyse Ja, ohne Dialyse Weiß ich nicht / keine Angabe
- 4.14 Ist bei Ihnen eine chronische Lebererkrankung (z.B. Fettleber, Leberzirrhose, chronisch infektiöse Hepatitis, autoimmune Lebererkrankung) bekannt?
 Nein Ja, folgende: _____ Weiß ich nicht / keine Angabe

4.14 Wurde bei Ihnen eine Gallenblasenerkrankung diagnostiziert?
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe

4.15 Leiden Sie an einer Bauchspeicheldrüsenerkrankung?
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe

4.16 Leiden Sie aktuell an einem Magengeschwür?
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe

d) Herz-Kreislauf-System

4.17 Wurde bei Ihnen eine arterielle Hypertonie (Bluthochdruck) diagnostiziert?
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe

4.18 Haben Sie in der Vergangenheit einen Herzinfarkt erlitten?
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe
 Falls **Ja**: Welcher Typ? Typ 1 Typ 2 anderer unbekannt

4.19 Leiden Sie an Arrhythmien (Herzrhythmusstörungen)?
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe

4.20 Wurde bei Ihnen schon einmal eine Koronare Herzerkrankung (Verengung der Herzgefäße) diagnostiziert?
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe

4.21 Wurde bei Ihnen in der Vergangenheit ein Koronararterien-Bypass-OP vorgenommen?
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe

4.22 Leiden Sie an einer Herzinsuffizienz (Herzschwäche)?
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe

4.23 Wurde bei Ihnen schon einmal eine Karotisstenose (Verschluss der Halsschlagader) diagnostiziert?
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe

4.23 Haben Sie in der Vergangenheit eine Ballon-Angioplastie (minimalinvasive Erweiterung der Gefäße) oder perkutane koronare Intervention (minimalinvasive Erweiterung der Koronargefäße) erhalten?
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe

e) Neurologisch:

4.24 Wurde bei Ihnen eine Demenz diagnostiziert?
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe

4.25 Erlitten Sie schon einmal an einem Schlaganfall?
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe
 Falls **Ja**: Welcher Typ? mit Folgeschäden ohne Folgeschäden

4.26 Wurde bei Ihnen eine neurologische Erkrankung oder psychiatrische Erkrankung diagnostiziert?
 Falls ja, bitte ankreuzen:

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Psychose |
| <input type="checkbox"/> Parkinson | <input type="checkbox"/> Depression |
| <input type="checkbox"/> Multiple Sklerose | <input type="checkbox"/> Angsterkrankung |
| <input type="checkbox"/> Neuromuskuläre Erkrankungen | <input type="checkbox"/> Andere: _____ |
| <input type="checkbox"/> Epilepsie | <input type="checkbox"/> Weiß ich nicht |
| <input type="checkbox"/> Migräne | <input type="checkbox"/> keine Angabe |

f) Krebserkrankungen:

4.27 Leiden/litten Sie unter einer Krebserkrankung?

- Nein Ja, akut Ja, in Remission Weiß ich nicht / keine Angabe
- 4.27 Sind/waren Sie an Leukämie erkrankt?
 Nein Ja, akut Ja, in Remission Weiß ich nicht / keine Angabe
- 4.28 Wurde bei Ihnen jemals ein Lymphom diagnostiziert?
 Nein Ja, akut Ja, in Remission Weiß ich nicht / keine Angabe
- 4.29 Leiden Sie an einem malignen Tumor?
 Nein Ja, akut Ja, in Remission Weiß ich nicht / keine Angabe

5) Informationen zum Verlauf der COVID-19 Erkrankung:

Bitte geben Sie an, welche Symptome bei Ihnen während der COVID-19-Erkrankung aufgetreten sind:

- 5.1 Trockener Husten:
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe
- 5.2 „Schleimiger“ Husten:
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe
- 5.3 Schmerzen beim Atmen:
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe
 Falls **Ja**: Wie stark? leicht moderat schwer
- 5.4 Fieber:
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe
 Falls **Ja**: Höchste Temperatur: _____ in Celsius Tage mit Fieber: _____
- Tage
- 5.5 Müdigkeit/ Erschöpfung:
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe
- 5.6 Kopfschmerzen:
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe
- 5.7 Brustschmerzen:
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe
- 5.8 Rückenschmerzen:
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe
- 5.9 Verschnupfte Nase:
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe
- 5.10 Halsschmerzen:
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe
- 5.11 Geschmacks-/Geruchsverlust:
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe
 Falls **Ja**: nur Geruchsverlust nur Geschmacksverlust beides
- 5.12 Diarrhoe/Durchfall:
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe
- 5.13 Übelkeit/ Erbrechen:
 Nein Ja, nur Übelkeit Ja, Übelkeit und Erbrechen
 Weiß ich nicht / keine Angabe
- 5.14 Überempfindlichkeit der Haut:
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe
- 5.14 Andere Symptome:

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Schwindel | <input type="checkbox"/> Kurzatmigkeit |
| <input type="checkbox"/> Muskelschmerzen | <input type="checkbox"/> Rote /schmerzende / juckende Augen |
| <input type="checkbox"/> Frieren / Schwitzen im Wechsel | <input type="checkbox"/> Niesen |
| <input type="checkbox"/> Taubheit oder Kribbeln | <input type="checkbox"/> Bauchschmerzen |
| <input type="checkbox"/> Kloß im Hals | <input type="checkbox"/> Bewusstseinsstörungen/Verwirrtheit |
| <input type="checkbox"/> Kraftlosigkeit in einer bestimmten Körperregion | <input type="checkbox"/> Andere: _____ |

- 5.15 Haben Sie aufgrund der COVID-19-Symptomatik einen Arzt aufgesucht?
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe
 Falls **Ja**, bitten wir Sie um Rücksendung der „Entbindung von der Ärztlichen Schweigepflicht“.

6) Medikamente/ Behandlung:

Welche der folgenden Medikamente haben Sie zum Zeitpunkt der Infektion bzw. des negativen Tests (zwei Wochen davor bis vier Wochen danach) eingenommen?

- 6.1 ACE-Hemmer (z.B. Lisinopril):
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe
- 6.2 Angiotensin 2 Rezeptorblocker (z.B. Losartan):
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe
- 6.3 Antibiotika:
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe
- 6.4 Blutverdünner (z.B. Eliquis, Xarelto, Pradaxa):
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe
- 6.5 Vitamin D:
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe
- 6.6 Vitamin C:
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe
- 6.7 Antivirale Therapie außer gegen Influenza (z.B. HIV Proteaseinhibitoren: Ritonavir, Lopinavir, Darunavir, Atazanavir, Hydroxychloroquin):
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe
 Falls **Ja**: Name des Medikaments: _____
- 6.8 Allergie-Medikamente:
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe
- 6.9 Androgendeprivationstherapie (z.B. Hormontherapie bei Prostatakrebs):
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe
- 6.10 Asthma-Medikation:
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe
- 6.11 Leichte medikamentöse Immunsuppression (z.B.: MTX, Colchicin, Mesalamin, niedrig dosiertes Prednisolon (<=10 mg pro Tag)):
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe
- 6.12 Starke medikamentöse Immunsuppression (z.B.: Kortikosteroide, DMARDs, Anti-Zytokin Antikörper, MMF, Tacrolimus):
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe
 Falls **Ja**: Name des Medikaments: _____
- 6.13 Nicht-steroidale anti-inflammatorische Medikamente (NSAIDs, z.B. Ibuprofen/Motrin, Naproxen/Aleve):
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe
- 6.14 Andere Analgetika/ Antipyretika (z.B. Aspirin, Paracetamol/ Acetaminophen, Ibuprofen (Advil)):
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe
- 6.15 Gallensäure (UDCA):
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe
- 6.16 Immunglobuline:
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe
- 6.17 Gehen Sie regelmäßig zur Dialyse / Apherese („Blutwäsche“)?
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe
- 6.18 Andere Medikamente:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Cloroquin-Phosphat | <input type="checkbox"/> Abatacept (Orencia) |
| <input type="checkbox"/> Ivermectin | <input type="checkbox"/> Adalimumab (Humira) |
| <input type="checkbox"/> Oseltamivir | <input type="checkbox"/> Anakinra (Kineret) |
| <input type="checkbox"/> Remdesivir | <input type="checkbox"/> Certolizumab pegol (Cimzia) |
| <input type="checkbox"/> Ribavirin | <input type="checkbox"/> Etanercept (Enbrel) |
| <input type="checkbox"/> Camostat | <input type="checkbox"/> Golimumab (Simponi) |
| <input type="checkbox"/> Favipiravir | <input type="checkbox"/> Infliximab (Inflixtra, Remicade) |
| <input type="checkbox"/> COVID-19-Plasmatherapie | <input type="checkbox"/> Ruxolitinib |
| <input type="checkbox"/> Sarilumab | <input type="checkbox"/> Rituximab (Rituxan) |
| <input type="checkbox"/> Calcineurin-/ mTor-Inhibitoren
(z.B. Cyclosporin A) | <input type="checkbox"/> Tocilizumab (Actemra) |
| <input type="checkbox"/> IL-1-Rezeptor-Antagonisten | <input type="checkbox"/> Tofacitinib (Xeljanz) |
| <input type="checkbox"/> Interferon | <input type="checkbox"/> Upadacitinib (Rinvoq) |
| <input type="checkbox"/> Zink | <input type="checkbox"/> Andere: _____ |

7) Informationen zum Krankenhausaufenthalt:

7.1 Sind Sie aufgrund der COVID-19 Erkrankung stationär im Krankenhaus aufgenommen worden?

- Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe

Falls **Ja**: Tag der Aufnahme: _____ Tag der Entlassung: _____

➤ Die folgenden Fragen brauchen Sie nur auszufüllen, wenn Sie mit **Ja** geantwortet haben. Bitte füllen Sie diese Angaben aus so gut es geht. Wir können diese Informationen ergänzend auch von Ihrem behandelnden Arzt aus der Klinik erhalten, hierfür benötigen wir die „Entbindung von der ärztlichen Schweigepflicht“ ausgefüllt zurück.

➤ Falls Sie mit **Nein** geantwortet haben, bitte weiter mit **Abschnitt 8**.

7.2 Wurden Sie im Laufe Ihres Aufenthalts auf die Intensivstation verlegt?

- Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe

Falls **Ja**: Anzahl der Tage auf Intensivstation: _____

7.3 War die bestätigte COVID-19 Erkrankung die Hauptursache für die Aufnahme ins Krankenhaus?

- Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe

Falls **Ja**: Wie war Ihr Gesundheitszustand? gut schlecht kritisch

7.4 Grund der Entlassung:

- Entlassung (genesen)
 Überweisung in eine andere Einrichtung / Pflege
 Palliative Entlassung
 Andere: _____
 Weiß ich nicht

7.5 Erlitten Sie im Laufe Ihres Krankenhausaufenthalts einen septischen Schock?

- Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe

Falls **Ja**: Anzahl der Tage seit Beginn der COVID-19 Symptome: _____

7.6 Wurde bei Ihnen ein multiples Organversagen/-dysfunktion festgestellt?

- Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe

7.7 Litten Sie an Lungenversagen im Laufe des Krankenhausaufenthalts?

- Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe

7.8 Erlitten Sie thromboembolische Komplikationen im Laufe Ihres Aufenthalts (z.B. venöse Thrombosen/ Blutgerinnsel, Lungenarterienembolie, Schlaganfall, Herzinfarkt)?

- Nein Ja, und zwar _____ Weiß ich nicht / keine Angabe

7.9 Erlitten Sie eine Blutstrominfektion (Bakteriämie, schwere Form: Sepsis) im Laufe Ihres Aufenthalts?

- Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe

7.10 Ist Ihnen Ihr Frailty-Score bekannt (vor der Aufnahme):

- Ja, bekannt: _____ Weiß ich nicht

7.11 Wie war Ihre Atemfrequenz zum Zeitpunkt der Aufnahme:

- normal
 leicht erhöht
 moderat erhöht
 stark erhöht

- Weiß ich nicht
Falls bekannt: Atemfrequenz (Atemzüge pro Minute): _____ pro Minute
- 7.11 Wie war Ihre Atemfrequenz zum Zeitpunkt der Aufnahme:
 Sauerstoffsättigung (SpO₂ in %): _____% Weiß ich nicht
- 7.12 Während Ihres Aufenthaltes: Was war die höchste Stufe der Atmungsunterstützung?
 Sauerstoff (Maske, Nasenbrille)
 nicht-invasive Beatmung (CPAP, BIPAP)
 Intubation
 Weiß ich nicht
 Keine der Genannten
- 7.13 Falls ein Beatmungsgerät zum Einsatz kam, wie viele Tage wurden Sie damit beatmet?
 _____ Tage keine Beatmung Weiß ich nicht
- 7.14 Wurde bei Ihnen eine ECMO im Laufe der Behandlung durchgeführt?
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe
- 7.15 Wurden Sie im Laufe des Aufenthaltes in Bauchlage behandelt?
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe
- 7.16 Welches der genannten bildgebenden Verfahren wurde bei Ihnen durchgeführt?
 Sonographie
 Röntgen
 CT
 Andere: _____
 Weiß ich nicht
- 7.17 Wurden radiographische Lungeninfiltrate (z.B. Röntgen, CT) innerhalb 24 bis 48 h gefunden?
 Ja, weniger als 50%
 Ja, mehr als 50%
 Weiß ich nicht
- 7.18 Entwickelten Sie eine Pneumonie?
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe
 Falls **Ja**: einseitig (monolateral) beidseitig (bilateral) beidseitig zerstreut
 Anzahl der Tage seit Beginn der COVID-19 Symptome: _____
Falls bekannt: Ejektionsfraktion (in %) in der Echokardiographie: _____%
- 7.19 Wurde bei Ihnen während der Erkrankung eine akute Hepatitis (Entzündung der Leber) diagnostiziert?
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe
- 7.20 Erlitten Sie eine Pankreatitis (Entzündung der Bauchspeicheldrüse) im Laufe des Aufenthaltes?
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe
- 7.21 Wurde bei Ihnen ein Pleuraerguss diagnostiziert?
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe
- 7.22 Litten Sie an einem akuten Nierenversagen?
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe
 Falls **Ja**: Litten Sie zusätzlich zu dem akuten Nierenversagen an chronischem Nierenversagen?
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe
- 7.23 Wurde bei Ihnen eine Flüssigkeitsansammlung im Bauchraum (Aszites) diagnostiziert?
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe
- 7.24 Litten Sie unter Dyspnoe (Atemnot)?
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe
- 7.25 Haben Sie eine grundsätzliche Anweisung, dass bei Ihnen keine Reanimation stattfinden darf (z.B. in einer Patientenverfügung dokumentiert)?
 Nein Ja Weiß ich nicht / keine Angabe
- 7.25 Weitere Angaben (sofern bekannt):
 PaO₂ (minimaler Wert in der BGA): _____ mmHg Weiß ich nicht
 PaCO₂ (minimaler Wert in der BGA): _____ mmHg Weiß ich nicht
 pH-Wert: _____ Weiß ich nicht
 FiO₂ (max. eingestellter Wert): _____% Weiß ich nicht
 SOFA-Score: _____ Weiß ich nicht
 Blutdruck diastolisch: _____ mmHg Weiß ich nicht

Blutdruck systolisch:	_____ mmHg	<input type="checkbox"/> Weiß ich nicht
Herzfrequenz:	_____ /min	<input type="checkbox"/> Weiß ich nicht
Periphere Sauerstoffsättigung:	_____ %	<input type="checkbox"/> Weiß ich nicht

8) Angaben zu Laborergebnissen

Es wurde keine Laboruntersuchung durchgeführt.

➤ **Dann sind Sie mit dem Fragebogen fertig, vielen herzlichen Dank!**

ODER

Es wurde eine Laboruntersuchung während der COVID-19 Erkrankung durchgeführt

➤ Sollte Ihnen ein Arztbrief und/oder ein Laborbericht vorliegen, können Sie diese Informationen gern hier eintragen oder Sie schicken uns eine Kopie zusammen mit dem Fragebogen zurück. Wir können diese Informationen ergänzend auch von Ihrem behandelnden Arzt (Klinik/Praxis) erhalten, hierfür benötigen wir die „Entbindung von der ärztlichen Schweigepflicht“ ausgefüllt zurück.

Datum des Labortests: _____

Leukozyten:	_____	10 ³ /μl	<input type="checkbox"/> Weiß ich nicht
Lymphozyten:	_____	10 ³ /μl	<input type="checkbox"/> Weiß ich nicht
Neutrophile:	_____	10 ³ /μl	<input type="checkbox"/> Weiß ich nicht
Monozyten:	_____	10 ³ /μl	<input type="checkbox"/> Weiß ich nicht
Eosinophile:	_____	10 ³ /μl	<input type="checkbox"/> Weiß ich nicht
Basophile:	_____	10 ³ /μl	<input type="checkbox"/> Weiß ich nicht
Thrombozyten:	_____	10 ³ /μl	<input type="checkbox"/> Weiß ich nicht
CRP in	_____	mg/dl	<input type="checkbox"/> Weiß ich nicht
Troponin I:	_____	ng/dl	<input type="checkbox"/> Weiß ich nicht
Troponin T:	_____	pg/ml	<input type="checkbox"/> Weiß ich nicht
BNP:	_____	pg/ml	<input type="checkbox"/> Weiß ich nicht
LDH:	_____	IE/l	<input type="checkbox"/> Weiß ich nicht
AST:	_____	IE/l	<input type="checkbox"/> Weiß ich nicht
ALT:	_____	IE/l	<input type="checkbox"/> Weiß ich nicht
Bilirubin im Serum	_____	mg/dl	<input type="checkbox"/> Weiß ich nicht
GGT:	_____	U/l	<input type="checkbox"/> Weiß ich nicht
Alkalische Phosphatase:	_____	U/l	<input type="checkbox"/> Weiß ich nicht
D-Dimere:	_____	μg/ml	<input type="checkbox"/> Weiß ich nicht
IL-6:	_____	pg/ml	<input type="checkbox"/> Weiß ich nicht
TNF-α:	_____	pg/ml	<input type="checkbox"/> Weiß ich nicht
Serumferritin:	_____	ng/ml	<input type="checkbox"/> Weiß ich nicht
HbA1c:	_____	mmol/mol	<input type="checkbox"/> Weiß ich nicht
Cholesterin:	_____	mg/dl	<input type="checkbox"/> Weiß ich nicht
Triglyceride:	_____	mg/dl	<input type="checkbox"/> Weiß ich nicht
HDL:	_____	mg/dl	<input type="checkbox"/> Weiß ich nicht
LDL:	_____	mg/dl	<input type="checkbox"/> Weiß ich nicht
ACE im Serum:	_____	U/l	<input type="checkbox"/> Weiß ich nicht
ACE2R:	_____	U/l	<input type="checkbox"/> Weiß ich nicht
Hämoglobin:	_____	mmol/l	<input type="checkbox"/> Weiß ich nicht
Amylase:	_____	U/l	<input type="checkbox"/> Weiß ich nicht
Lipase:	_____	U/l	<input type="checkbox"/> Weiß ich nicht
Blut-Harnstoff-Stickstoff:	_____	mmol/l	<input type="checkbox"/> Weiß ich nicht
Serumkreatinin:	_____	mg/dl	<input type="checkbox"/> Weiß ich nicht
Lactat:	_____	mg/dl	<input type="checkbox"/> Weiß ich nicht
PTT:	_____	s	<input type="checkbox"/> Weiß ich nicht
INR:	_____		<input type="checkbox"/> Weiß ich nicht