

Bundesgesundheitsbl 2021 · 64:1298–1306
<https://doi.org/10.1007/s00103-021-03400-2>
Eingegangen: 19. November 2020
Angenommen: 23. Juli 2021
Online publiziert: 15. September 2021
© Der/die Autor(en) 2021



Paul Enck¹ · Miriam Goebel-Stengel^{1,2} · Olaf Rieß³ · Jeannette Hübener-Schmid³ · Karl Oliver Kagan⁴ · Andreas Michael Nieß⁵ · Henning Tümmers⁶ · Urban Wiesing⁶ · Stephan Zipfel¹ · Andreas Stengel¹ · TwinHealth-Konsortium

¹ Innere Medizin VI, Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland

² Klinik für Innere Medizin, Helios Klinik Rottweil, Rottweil, Deutschland

³ Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland

⁴ Department für Frauengesundheit, Universitäts-Frauenklinik, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland

⁵ Innere Medizin V, Sportmedizin, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland

⁶ Institut für Ethik und Geschichte der Medizin, Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland

Medizinische Zwillingforschung in Deutschland

Einleitung

Deutschland führt im Vergleich mit anderen Ländern, in denen es nach dem Zweiten Weltkrieg zum Aufbau großer Zwillingkohorten kam, im Bereich der Zwillingforschung ein wissenschaftliches Schattendasein. Die skandinavischen Länder beispielsweise führen bereits Zwillingkohorten in der zweiten und dritten Generation. Von mehr als 2750 veröffentlichten Zwillingstudien zwischen 1950 und 2012 kommen nur 40 aus Deutschland [1]; im Vergleich dazu sind im gleichen Zeitraum in den USA 945, im Vereinigten Königreich 371, in Australien 227, in den Niederlanden 190, in Dänemark 156 und in Finnland 148 Arbeiten publiziert worden.

Diese Übersicht geht den Fragen nach, warum dies so ist, welche Art von Zwillingforschung in Deutschland betrieben wird, ob es seit der Entschlüsselung des Humangenoms im Jahr 2008 überhaupt noch einer Zwillingforschung bedarf und welche Anforderungen an eine zeitgemäße Zwillingforschung gestellt werden. Sie beschreibt ebenfalls die Tübinger Initiative *TwinHealth* zum Aufbau eines landesweiten Zwillingkollektivs zur Durchführung von Genexpressions-, Genom- und Epigenomanalysen, die aber auch klassische Zwillingstudien – und

darüber hinaus vorzugsweise mit einem Zwillingfamiliendesign – zulassen soll.

Warum gibt es in Deutschland keine großen medizinischen Zwillingkohorten?

Im Jahr 1875 war Francis Galton, der Begründer der Eugenik, mit einer Arbeit hervorgetreten, die erstmals Zwillinge zur Bestimmung des Einflusses von Vererbung und Umwelt auf den Menschen untersuchte. Danach setzten sich Zwillingstudien international durch. Basierend auf einem Vergleich zwischen eineiigen (monozygoten, MZ) und zweieiigen (dizygoten, DZ) Zwillingen hat Otmar Freiherr von Verschuer die „deutsche“ Tradition der Zwillingforschung und später weltweite Standardmethode begründet. Er legte auch die ersten deutschen Zwillingarchive an. Sein Schüler Josef Mengele verfügte als SS-Hauptsturmführer in Auschwitz über einen ungehinderten Zugang zu menschlichen Studienobjekten. Dokumentiert sind Mengeles Blutprobenentnahmen bei Minderjährigen, Untersuchungen zur Heterochromie der Augen und die Tötung verbliebener Zwillinge zum Zwecke der pathologischen Gewebeuntersuchung, nachdem ein erkrankter Zwilling verstorben war. Die Gräueltaten des Nationalsozialismus (NS) haben

die Wahrnehmung und Durchführung wissenschaftlicher Experimente auf der ganzen Welt nachhaltig geprägt und die Zwillingforschung in Deutschland nach 1945 in Verruf gebracht.

Es gibt jedoch Gründe, diese Interpretation zu hinterfragen: Mangelnde Verbrechen drangen erst im letzten Drittel des 20. Jahrhunderts ins Bewusstsein einer breiteren Öffentlichkeit. Alexander Mitscherlichs berühmte Dokumentation von 1947 über den Nürnberger Ärzteprozess widmete der Zwillingforschung kein eigenes Kapitel, im Personenverzeichnis fand Mengele keine Nennung und auch im Frankfurter Auschwitz-Prozess wurde nicht gegen Mengele verhandelt. Erst in den 1980er-Jahren entstanden Studien, die dezidiert auf Mengele fokussierten [2, 3]. Des Weiteren ist zu erklären, weshalb in der Nachkriegszeit ausgerechnet die Zwillingforschung durch das Stigma des NS belastet wurde, während andere NS-Unrechtstaten wie Sterilisation oder Euthanasie wieder Diskursmacht erlangten. Zuletzt kollidiert die Tatsache mit dem oben aufgeführten Argument, dass just in den 1990er-Jahren, als die Erforschung der Medizin im NS Fahrt aufnahm und viele Details der Verbrechen ans Licht brachte, in Deutschland Zwillingkohorten aufgebaut wurden. Zusammengenommen existieren damit

gute Gründe, sich der Genese der Zwillingsforschung im 20. Jahrhundert noch einmal aus historischer Sicht anzunehmen. Welche Konsequenzen sollten aus der Erfahrung des NS gezogen werden? Hierzu muss differenziert werden: Die Zwillingsforschung im NS war rassistisch motiviert und missachtete Menschenrechte grob. Die gegenwärtige Forschung in Deutschland verfolgt diese Ziele nicht und unterliegt zahlreichen Regulationen, die die Rechte der Beteiligten schützen. Man kann nicht sagen, dass Zwillingsforschung *an sich* stets moralisch fragwürdig ist. Wohl aber müssen die Art und die Ziele der Zwillingsforschung ethisch ausgewiesen werden. Insofern lässt sich aus der NS-Erfahrung kein Argument gegen eine ethisch vertretbare Zwillingsforschung ableiten, wohl aber eine besondere Aufmerksamkeit für Menschenrechtsverletzungen und historische Entwicklungen.

Gegenwärtige Zwillingsforschung in Deutschland

In der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts gab es in beiden Teilen Deutschlands faktisch keine Zwillingsforschung, wohl jedoch in begrenztem Umfang in Österreich [4, 5]. Erst gegen Ende des 20. Jahrhunderts kam es zum Aufbau von Zwillingskohorten, welche über viele Jahre und Generationen weitergeführt werden können, sodass Zwillinge in ihrer Lebensentwicklung, der Entstehung von Krankheiten, deren Behandlung und der Bewältigung von Krisen beobachtet werden können. Dies waren ab etwa 1996 zunächst die medizinische *HealthTwiSt*-Kohorte an der Berliner Charité (Dr. Busjahn; [6]) und einige Jahre später das Projekt *TwinLife* [7] der Universitäten Bielefeld (Prof. Riemann und Diewald) und Saarbrücken (Prof. Spinath). *TwinLife* ist ein soziologisch-psychologisches, von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) seit 2013 gefördertes Projekt zur Untersuchung des Einflusses von Genetik und Umwelt (einschließlich Familie) auf soziale Ungleichheit. Es hat bundesweit insgesamt über 4000 Zwillingsfamilien rekrutiert und mittels Interviews und standardisierten Fragebögen soziale und psychologische Daten er-

fasst [7]. In einer aktuellen zweiten Phase (seit 2020) werden allerdings auch genetische Analysen eingeschlossen, die eine einmalige Entnahme von Blut- oder Speichelproben erfordern. *TwinLife* erfasst einige Gesundheitsdaten und -verhaltensweisen, aber keine speziellen Messungen zu Körperfunktionen oder zu Gesundheits- und Krankheitsstatus. Vorläufer von *TwinLife* waren lokale Zwillingsstichproben aus Jena und Bielefeld (JeTSSA, BiLSAT, GOSAT; [8–10]). Es gab außerdem eine Reihe von Begleitprojekten (CoSMoS, SOEP-Zwillingsanalysen, ChronoS) mit vergleichbaren Fragestellungen und Methoden (mit Ausnahme der Genomanalysen; [11]), die schließlich in *TwinLife* gebündelt wurden.

Die Gruppen um *HealthTwiSt* und *TwinLife* publizierten mehr als die Hälfte der genuin deutschen Zwillingsstudien, die in der im Jahr 2015 von Polderman veröffentlichten größten Metaanalyse 1950–2012 („Polderman-Datenbank“; [1]) enthalten sind. Seit 2012 sind etwa gleich viele (40) Studien aus Deutschland hinzugekommen, davon wiederum etwa die Hälfte aus diesen beiden Zwillingskohorten. Erst in den letzten 10 Jahren hat das Interesse an der Zwillingsforschung deutlich zugenommen.

Spezielle Zwillingskollektive

Unter den Zwillingskohorten mit spezieller medizinischer Fragestellung ragt v. a. die in Hamburg und Kiel geführte Kohorte von Zwillingen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED), insbesondere M. Crohn [12], heraus. Die Kohorte wurde über die Patientenvereinigung Deutsche Morbus Crohn/Colitis ulcerosa Vereinigung (DCCV e.V.) rekrutiert und ging, wie viele der medizinischen Zwillingskollektive, der Frage nach, welche Gene dafür verantwortlich sind, dass auch bei MZ-Zwillingen manchmal nur ein Zwilling erkrankt (Diskordanz) und manchmal beide Zwillinge an der gleichen Erkrankung leiden (Konkordanz). Das Projekt hat eine Vielzahl von Publikationen hervorgebracht und Fortschritt in der Beantwortung der Frage gezeigt, welche Gene bei CED eine Rolle spielen. In

letzter Konsequenz hat es auch gezeigt, dass die Frage *Gene oder Umwelt* selbst bei vermeintlich gesichert genetisch bedingten Erkrankungen neu diskutiert werden muss [13].

Ein weiteres Beispiel für eine Zwillingskohorte mit spezieller medizinischer Fragestellung ist die Multiple-Sklerose-Zwillingsstudie (*MS TWIN STUDY*) der Ludwig-Maximilians-Universität München und der Universität des Saarlandes. Hier konnten anhand von Mikrobiomanalysen, translationaler Forschung mit Transferexperimenten in krankheitsspezifischen Tiermodellen sowie umfassenden epigenetischen, mitochondrialen und immunologischen Untersuchungen krankheitsspezifische Erkenntnisse, aber auch für die Grundlagenforschung bei Zwillingen relevante Ergebnisse erhoben werden [14–17].

Einzelne Zwillingsstudien

Medizinische Zwillingsstudien wurden auch in Bonn, Leipzig und Marburg/Mainz zu neurologischen Krankheitsbildern, zu metabolischen Fragestellungen bzw. zu psychiatrischen und psychosomatischen Erkrankungen, wie z. B. Essstörungen, durchgeführt [18, 19]. In diesen Fällen fällt es aber schwer, von einer Kohorte zu sprechen, da diese Gruppen offenbar nicht weiter „aufgefüllt“ werden und dadurch keine langfristige Perspektive bekommen. Stattdessen dienen sie ausschließlich zur Beantwortung einer spezifischen Fragestellung. Das trifft auch auf einzelne Zwillingsuntersuchungen bei gesunden Zwillingen zu, z. B. zur Schmerzempfindlichkeit und Placeboanalgesie in einer Tübinger Studie [20], deren Probleme bei der Rekrutierung von Zwillingen in der Bevölkerung Anlass für die Entwicklung eines breiteren Ansatzes zur Zwillingsforschung in Tübingen war.

Gibt es nach der Entschlüsselung des Genoms noch Bedarf an Zwillingsforschung?

Zunächst einmal scheint es erstaunlich, dass es nach der Entschlüsselung des humanen Genoms im Jahr 2008 eher zu einem Anstieg als zu einer Reduktion der

Zwillingsforschung gekommen ist, war doch die Zwillingsforschung in ihren Anfängen angetreten, die Frage „Anlage oder Umwelt“ eindeutig zu beantworten, gerade für komplexere soziale und psychische Merkmale wie Verhaltensweisen oder Intelligenz. Demgegenüber erschien die Frage für biologische Prozesse und Körpermerkmale eher sekundär, z. B. bei angeborenen Fehlbildungen. Aber bereits die frühen Zwillingsforscher wie von Verschuer mussten feststellen, dass die Aussage, ein Merkmal sei überwiegend vererbt, nur bedingt hilfreich ist, solange man die Regeln dieser spezifischen Vererbung (gemäß Mendel) nicht kennt [21]. Diese erfordern zusätzliche Familienuntersuchungen und die Registrierung des Auftretens des Merkmals über Generationen hinweg – darauf kann die Zwillingsforschung auch heute nicht verzichten. Nach der Entschlüsselung des Genoms kam eine weitere Erkenntnis hinzu: Eine Erkrankung, wie beispielsweise M. Crohn, wird gemäß Zwillingsuntersuchungen als überwiegend genetisch bedingt angesehen [13]; gleichzeitig zeigen Untersuchungen von diskordanten eineiigen Zwillingspaaren bis zu 200 verschiedene Genabschnitte zwischen erkranktem und nicht erkranktem Zwilling, die potenziell die Erkrankung erklären können. Es braucht daher zusätzliche Annahmen über Einflussfaktoren, die heute unter dem Oberbegriff „Epigenetik“ zusammengefasst werden: biologische Bedingungen, Lebensereignisse, soziale Umstände und individuelle Verhaltensweisen, die ein zunächst prinzipiell identisches Genom nach der Geburt noch verändern [22]. Dies zeigt, dass die Genetik die Zwillingsforschung benötigt – auch wenn beide nach wie vor allein auskommen können. Forschung zu diesen Fragestellungen könnte zwar auch in einer allgemeinen Gesundheitsstudie, wie z. B. der 2014 gestarteten Nationalen Kohorte der Helmholtz-Gemeinschaft (NAKO; <https://nako.de>), durchgeführt werden, aber der Anteil der Zwillingspaare (und nicht nur einzelner Zwillinge) in dieser Kohorte dürfte für die meisten Fragestellungen zu gering sein.

Dass die Genetik ein fundamentales Interesse an Zwillingen und an der Zwillingsforschung hat, ergibt sich noch aus

Bundesgesundheitsbl 2021 · 64:1298–1306 <https://doi.org/10.1007/s00103-021-03400-2>
© Der/die Autor(en) 2021

P. Enck · M. Goebel-Stengel · O. Rieß · J. Hübener-Schmid · K. O. Kagan · A. M. Nieß · H. Tümmers · U. Wiesing · S. Zipfel · A. Stengel · TwinHealth-Konsortium

Medizinische Zwillingsforschung in Deutschland

Zusammenfassung

Nach dem Zweiten Weltkrieg wurden weltweit Zwillingskohorten aufgebaut, die inzwischen ca. 1,5 Mio. Zwillinge umfassen und zwischen 1950 und 2012 über 2748 Zwillingsstudien hervorgebracht haben. Diese Zahl steigt jedes Jahr um weitere 500 bis 1000. Die Unterrepräsentanz deutscher Zwillingsstudien in diesen Datenbanken lässt sich nicht allein durch den Missbrauch medizinischer Forschung im Nationalsozialismus erklären. Entwicklung und Ausbau großer Zwillingskohorten sind ethisch und datenschutzrechtlich eine Herausforderung. Zwillingskohorten ermöglichen jedoch die Langzeit- und Echtzeiterforschung vieler medizinischer Fragestellungen; und die Zwillingsstudien tragen auch nach der Entschlüsselung des Humangenoms erheblich zur Beantwortung der Frage nach Anlage oder Umwelt als mögliche Krankheitsauslöser bei. Derzeit gibt es 2 deutsche Zwillingskohorten: die biomedizinische Kohorte *HealthTwiSt* mit ca. 1500 Zwillingspaaren und *TwinLife*,

eine soziologisch-psychologische Kohorte mit ca. 4000 Zwillingspaaren. Daneben gibt es krankheitsspezifische Kohorten. 2016 startete das *TwinHealth*-Konsortium der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen mit dem Ziel, eine forschungsoffene und nachhaltige Zwillingsforschung am Standort Tübingen zur Bearbeitung unterschiedlicher Fragestellungen zu etablieren. Der Artikel bietet mithilfe einer systematischen Literaturrecherche und einer medizinhistorischen Betrachtung einen Überblick über die weltweite und nationale Entwicklung von Zwillingsstudien und -datenbanken der letzten 100 Jahre. Anhand der Tübinger *TwinHealth*-Initiative beleuchtet er den Aufbau eines Zwillingskollektivs und dessen juristische, ethische und Datenschutzaspekte.

Schlüsselwörter

TwinHealth · Zwillingsgesundheit · Gene · Monozygot · Dizygot · Konkordanz

Twin research in Germany

Abstract

The worldwide development of twin cohorts began after World War II. These cohorts now include around 1.5 million twins, and more than 2748 twin studies have been published between 1950 and 2012. Each year, the number of twin publications increases by another 500 to 1000. The underrepresentation of German twin studies cannot be solely explained by the abuse of medical research under National Socialism. Developing and expanding large twin cohorts is a challenge in terms of both ethics and data protection. However, twin cohorts enable long-term and real-time research on many medical issues and contribute to answer the question of predisposition or environment as possible disease triggers – even after the sequencing of the human genome. There are currently two German twin cohorts: the biomedical cohort *HealthTwiSt*, with around 1500 pairs of twins, and *TwinLife*,

a sociological–psychological cohort with around 4000 pairs of twins. There are also disease-specific cohorts. The *TwinHealth* Consortium in the Faculty of Medicine at the University of Tübingen was established in 2016 with the aim of enabling open-ended and sustainable twin research in Tübingen to answer various scientific questions. With the help of systematic literature research and medical history, this article gives an overview of the worldwide development of twin studies and databases over the last 100 years. The example of the Tübingen *TwinHealth* Initiative illuminates the structure of a twin cohort and its legal, ethical, and data protection aspects.

Keywords

TwinHealth · Genes · Monozygotic · Dizygotic · Concordance

Tab. 1 Weltweite Zwillingskohorten 2019, alphabetisch sortiert innerhalb der Kontinente. Angegeben sind die Anzahl der in den jeweiligen Kohorten eingeschlossenen Mehrlinge (nicht: Zwillingspaare), die Anzahl der Kohorten in jedem Land und eine Literaturangabe (für die jeweils größte Kohorte, wenn mehr als eine)

| Land | Anzahl Kohorten | Anzahl ^b (F = Familien) | Seit wann? | Referenz der jeweils größten Kohorte, wenn mehr als eine |
|-----------------------------|-----------------|------------------------------------|------------|--|
| <i>Europa</i> | | | | |
| Belgien | 2 | 21.200 | 1964 | EFPTS: [30] |
| Dänemark | 1 | 175.000 | 1950 | DTR: [31] |
| Deutschland | 2 | 10.000 | 2003 | TwinLife: [7] |
| Vereinigtes Königreich | 3 | 47.000 | 1992 | TwinsUK: [32] |
| Finnland | 2 | 30.500 | 1975 | Finntwin: [33] |
| Israel | 1 | 1650 (F) | 2006 | LIST: [34] |
| Italien | 1 | 29.000 | 2001 | ITR: [35] |
| Niederlande | 2 | 255.700 | 1987 | YNTR: [36] |
| Norwegen | 2 | 42.000 | 2009 | NTR: [37] |
| Portugal | 1 | 12.300 | 1999 | PTR: [38] |
| Schweden | 1 | 216.200 | 1960 | STR: [39] |
| Serbien | 1 | 1650 | 2011 | [40] |
| Spanien | 1 | 3540 | 2006 | MTR: [41] |
| Ungarn | 1 | 2100 | 2007 | HTR: [42] |
| <i>Amerika</i> | | | | |
| Brasilien | 1 | 4826 | 2017 | Painel USP: [43] |
| Kanada | 1 | 1324 | 1995 | QNTS: [44] |
| Mexiko | 2 | 145 | 2019 | TwinsMX: [45] |
| USA | 20 | 151.800 | 1975 | MATR: [46] |
| <i>Ozeanien</i> | | | | |
| Australien | 2 | 90.000 | 1980 | ATR: [47] |
| <i>Asien</i> | | | | |
| China | 3 | 66.000 | 2015 | CNTR: [48] |
| Iran | 1 | 1000 | 2017 | ITR: [49] |
| Japan | 5 | 39.000 | 1990 | WJTHOMBR: [50] |
| Südkorea | 1 | 4050 | 2001 | SKTR: [51] |
| <i>Afrika</i> | | | | |
| Guinea-Bissau | 1 | 3600 | 2009 | BHP: [52] |
| Nigeria | 1 | 12.300 | 2010 | NTSR: [53] |
| <i>International</i> | | | | |
| Int. Consortia ^a | 3 | 881.600 | 2013 | CODATwins: [54] |

^aEnthält Zwillinge aus den nationalen Kohorten

^bAnzahl Zwillinge, nicht Paare

einem anderen Umstand: Selbst bei einer seltenen, angeborenen Erkrankung wie dem Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom, einer Fehlbildung der weiblichen Genitalien, finden sich unter MZ-Zwillingen einige diskordante Paare [23], was darauf hinweist, dass selbst bei MZ-Zwillingen das Genom bei der Geburt nicht zu 100 % identisch ist. MZ-Zwillinge, bei denen eine komplette Genomsequenzierung (GWAS) durchgeführt wurde, wiesen bis zu 60 unterschiedliche Mu-

tationen auf, die teils Spontanmutationen und teils über die Eltern vererbt worden waren [24]. Möglich ist, dass 15 % der MZ-Zwillinge substantielle Mutationen aufweisen, die nur bei einem Zwilling nachweisbar sind [25]. Anders als die klassische Zwillingsforschung konzentriert sich die Genetik, z. B. in Tübingen, dabei insbesondere auf MZ-Zwillinge mit seltenen Erkrankungen, da bei DZ-Zwillingen die genetische *A-priori*-Variation heute noch viel zu groß ist, um

eindeutige Schlussfolgerungen zuzulassen. Auf diese Weise wollen wir zeigen, dass auch die molekular- und epigenetische Forschung vom Zwillings- und Zwillingsfamiliendesign profitieren kann.

Notwendigkeit zum Aufbau weiterer Zwillingskohorten

Eine Vielzahl systematischer und praktischer Gesichtspunkte bei der Etablierung von Zwillingskohorten ist in der Literatur, insbesondere in den Zeitschriften *Twin Research* und *Twin Research and Human Genetics* enthalten [26]. Es folgt eine Diskussion einiger dieser Aspekte aus deutscher Sicht.

Wie oben ausgeführt, braucht die Zwillingsforschung heute nicht nur ergänzend die Familienforschung, um den Erbgang über die Generationen hinweg zu erkunden, sondern auch die Genetik, um die für die Vererbung eines Merkmals verantwortlichen Gene identifizieren zu können – und sei es nur als hypothesengenerierendes Verfahren. Da aber genetische Analysen in aller Regel große Stichproben benötigen, ist schon heute in der Zwillingsforschung absehbar, dass auch große Zwillingsamples nur dann zu brauchbaren Ergebnissen kommen, wenn diese mit denen anderer Stichproben gepoolt werden [1]. Aufgrund des technischen Fortschritts bei der Genomsequenzierung entwickelt sich die Zwillingsforschung weg von der allein beschreibenden Darstellung von Unterschieden oder Gemeinsamkeiten hin zur biologischen umfassenden direkt vergleichenden Analyse von Zwillingspaaren. Die neuen Technologien erlauben potenziell auch den Einschluss multipler äußerer Faktoren (Umwelt, Belastung, Lebensführung wie Ernährung und Sport usw.) in die Ursachenforschung, indem sowohl die Aktivität der Gene (Expression) als auch die Modifikation des Genoms (Epigenom) miteinbezogen wird (sogenannte Multi-Omics-Analysen). Dies dürfte einer der Gründe sein, warum auch in jüngster Zeit immer noch neue Kohorten gegründet werden (Tab. 1). Es gibt jedoch auch Kohorten, die nicht weitergeführt werden, wie der Vergleich zwischen der Übersicht 2012 [27] und 2019 [28] ergibt.

Das letzte Argument ist auch einer der Gründe dafür, dass es nicht einfach ist, neue Fragestellungen (und neue Methoden) in bereits existierende Kohorten einzuarbeiten: Kohorten, die über lange Zeit aufgebaut worden sind, lassen einen Quereinstieg nur dann zu, wenn dieser für die Kohorte – und nicht (nur) für den Quereinsteiger – von Vorteil ist.

Zwillingskohorten für die biomedizinische Forschung?

Prinzipiell sind die Erhebungsmethoden in biomedizinischen Kohorten invasiver als bei psychologisch-soziologischen Fragestellungen. Bei vielen Kohorten werden mittlerweile jedoch regelhaft Blutentnahmen durchgeführt oder Speichelproben zur DNA-Bestimmung gewonnen [28]. Höhere Belastung durch Untersuchungen reduziert die Bereitschaft zur Aufnahme in die Kohorte oder zur Teilnahme an speziellen Untersuchungen. Diese Schwelle ist bei auf *Paper-Pencil* beschränkten Methoden (Fragebögen, Tests, Interviews) deutlich niedriger. Gleichzeitig ändern sich die Untersuchungsmethoden in der biomedizinischen Forschung schneller (s. oben) und variieren zwischen den beteiligten Laboren vermutlich erheblich mehr, bevor sie zu einem medizinischen Goldstandard werden. Als Beispiel mag hier die Untersuchung des Mikrobioms im Darm dienen: Dies war vor der Jahrtausendwende vermutlich in keiner der in der **Tab. 1** gelisteten Kohorten eine Fragestellung, für die Stuhlproben von Zwillingen gesammelt und gespeichert wurden. Heute aber ist dies beim gegenwärtigen Kenntnisstand zur Rolle der Darmmikrobiota für Erkrankungen ein wichtiges Forschungsthema, für das es inzwischen entsprechende Zwillingsuntersuchungen gibt [29]. Biomedizinische Kohorten müssen daher ihr Untersuchungsinstrumentarium schnell an neue Entwicklungen und Erkenntnisse anpassen, um auf dem neuesten Stand der Wissenschaft zu bleiben. Die Vielfalt der verschiedenen Fragestellungen bei den weltweiten Kohorten ist augenfällig [28].

Körperliche Untersuchungen erfordern darüber hinaus Präsenz in den Untersuchungszentren und das ist mit

erhöhtem Aufwand (und Kosten) für die Zwillinge, aber auch für das Labor verbunden. Solche Untersuchungen werden daher in den meisten Kohorten auch nur für einen Teil der Kohortenmitglieder gemacht – gleichzeitig beschränkt dies die Belastung der Zwillinge, weil die Teilnahme an Untersuchungen immer auf Freiwilligkeit beruht, selbst wenn die prinzipielle Zustimmung zur Aufnahme in die Kohorte gegeben wurde (s. unten). Selektive Teilstichproben tragen aber das Risiko für einen (Selbst-)Selektionsbias und dieser ist umso größer, je kleiner die Kohorte insgesamt ist. Die Art der Stichprobengewinnung hat weitreichende Auswirkungen auf die Zulässigkeit statistischer Methoden und das Problem der Selektivität und muss daher bei der Planung und Durchführung der Analysen Berücksichtigung finden.

Biomedizinische Zwillingskohorten haben daher in vermehrtem Umfang unvollständige Datensätze und sind somit in besonderem Maße darauf angewiesen, den biomedizinischen Kerndatensatz möglichst genau und umfänglich zu definieren und Bedingungen festzulegen, unter welchen ein Zwillingpaar überhaupt in die Kohorte aufgenommen werden kann.

Wie wird eine Zwillingskohorte aufgebaut?

Wie oben ausgeführt, fangen Zwillingskohorten mit sehr unterschiedlichen, meist spezifischen wissenschaftlichen Fragestellungen an. Prinzipiell lassen sich jedoch 3 Wege unterscheiden:

A: Zwillinge werden bei der Geburt registriert

Dies scheint der einfachste, aber auch der längste Weg zu einer Zwillingskohorte zu sein, es sei denn, es gibt organisatorische Unterstützung von staatlichen, regionalen oder lokalen Behörden. Diese erlauben es, eine große Zahl von Mehrlingsgeburten in einem kurzen Zeitraum zu identifizieren – wenn dies national und datenschutzrechtlich möglich ist. Deutlich im Vorteil sind hier insbesondere die skandinavischen Länder mit großen Registern, die noch dazu verbunden werden

können (Geburts-, Krankheits-, Sozialregister), was sich in der frühen Anlage von Zwillingsregistern in diesen Ländern niederschlägt (**Tab. 1**). In Deutschland gibt es zwar an allen Wohnorten ein vergleichsweise gutes Melderegister, aber dort kann der Zwillingsstatus eines Individuums nur indirekt über das gleiche Geburtsdatum am gleichen Wohnort und denselben Geburtsnamen erschlossen werden. Die Kooperation der Meldebehörden ist dabei keinesfalls einheitlich und gesichert.

Naturgemäß beschränken sich Zwillingsuntersuchungen bei Neugeborenen auf biomedizinische Aspekte der Reifung und Entwicklung und pädiatrische Krankheitsbilder. Gesellschaftlich bedeutsame Erkrankungen chronischer oder degenerativer Natur treten erst viele Jahre später auf. Ein großer Vorteil von bereits während der Schwangerschaft erfassten Zwillingsföten und späterem Studieneinschluss der neugeborenen Zwillinge liegt in der möglichen Beurteilung des Schwangerschaftsverlaufs. Die Entwicklung der Kinder kann unterschiedlich und deutlich mehr durch die prä- und peripartalen Komplikationen geprägt worden sein als durch die Genetik.

Am einfachsten, weil nahezu vollständig unter lokaler Kontrolle, ist die Rekrutierung von neugeborenen Zwillingen in einer oder mehrerer Kliniken am Standort, so wie in Tübingen geplant (s. unten).

B: Zwillinge werden mit Auftreten einer Krankheit erfasst

Dies ist vermutlich der häufigste Weg zu einer biomedizinischen Zwillingskohorte, was seine Ursache in der großen Bandbreite medizinischer Fachrichtungen hat. Die Situation ist deutlich einheitlicher in der Psychologie, wo es immer (noch) um die Frage der Anlage oder Umwelt (*Nature versus Nurture*) psychischer Dispositionen jenseits von psychischen Erkrankungen geht.

Zentral bei allen Erkrankungen von Zwillingen ist dabei die Frage der Konkordanz oder Diskordanz, wobei Diskordanz insgesamt häufiger ist und insofern eine Besonderheit darstellt, weil damit die Frage verbunden ist, ob der verbleibende

Tab. 2 Konkordanz und Diskordanz neurologischer Erkrankungen bei Zwillingen. In der Datenbank von Polderman [1] finden sich für neurologische Erkrankungen nur 4 Studien zu M. Parkinson, 9 zu M. Alzheimer, 6 zu Schlaganfall (Apoplex), 14 zu Migräne, 9 zu Epilepsie und 4 zu multipler Sklerose (MS). Andere neurologische Erkrankungen sind nur in Einzelfällen bei Zwillingen untersucht, in den wenigsten Fällen mit der Frage Konkordanz versus Diskordanz

| Krankheit | Anzahl Studien | Anzahl Zwillingspaare ^a (MZ und DZ) | Konkordanz MZ – DZ Prozent | Genetik vs. Umwelt Prozent | Literatur |
|--------------|----------------|---|----------------------------------|-------------------------------|-----------|
| M. Parkinson | 4 | 607 | 11 – 4 | 40 – 60 | [55] |
| M. Alzheimer | 9 | 392 | (73 – 45) | 60–80/20–40 | [56] |
| Migräne | 14 | 211 | 33 – 12 | 79 – 21 | [57] |
| Apoplex | 6 | 906 | 3,1 – 0,3 | 40 – 60 | [58] |
| Epilepsie | 9 | 1323 | 18 – 5 | (80) | [59] |
| MS | 4 | 171 | 24 – 3 | (15 – 75) | [60] |

Zahlen in Klammern zeigen an, dass sie aus anderen Studien stammen

MZ monozygote Zwillinge, DZ dizygoten Zwillinge, MS multiple Sklerose

^aIn der Regel sind ca. 2 Drittel der Paare dizygot

Zwilling eine erhöhte Wahrscheinlichkeit hat, zukünftig zu erkranken. Bei schwerwiegenden, lebensbedrohlichen Krankheiten stellt dies gerade bei MZ-Zwillingen auch eine erhebliche psychische Belastung dar.

Hinzu kommt, dass Konkordanz in den meisten Fällen nur ein relatives Maß ist, wie **Tab. 2** zu klassischen neurologischen Erkrankungen zeigt: Sie kann in Abhängigkeit von der Erkrankung zwischen 3 % und 30 % variieren, d. h., selbst wenn sie bei MZ- höher ist als bei DZ-Zwillingen (und damit auf eine genetische Abhängigkeit deutet), treten mehrheitlich (in 70–97 % der Fälle) die Krankheiten nur bei einem Zwilling auf.

Der Tübinger Weg wird hier ein Sonderweg sein, der unseres Wissens bislang noch nicht beschritten wurde (s. unten).

C: Zwillinge werden in der Bevölkerung rekrutiert

Dies ist ein häufiger Weg, um gesunde Zwillinge zu rekrutieren – sei es als Versuchspersonen für physiologische/medizinische Untersuchungen oder als Kontrollgruppe für kranke Zwillinge, die über den unter B genannten Weg rekrutiert wurden. In Ländern, in denen es möglich ist, Geburtskohorten zu identifizieren, führt dies sehr schnell zu einer nach Alter, Geschlecht und anderen Merkmalen geschichteten Kohorte. In Deutschland, in dem dies nur über die lokalen Meldeämter möglich ist [7] und unter den erschwerten Bedingungen einer unklaren und (noch)

nicht abschätzbaren Bereitschaft, an biomedizinischen Untersuchungen teilzunehmen, dürfte es gerade zu Beginn mehr dem Zufall überlassen sein, welche soziografischen Merkmale die Kohorte aufweisen wird. Rekrutierungswege sind hier Zeitungsanzeigen und soziale Medien (z. B. Zwillinggruppen bei Facebook).

Die Tübinger TwinHealth-Initiative

Die Tübinger *TwinHealth*-Initiative begann 2016 mit einer sehr eingeschränkten Forschungsfrage von 2 Gründungsmitgliedern anlässlich der Planung einer Studie zur Placeboanalgesie [20] und der klassischen Frage nach „Anlage oder Umwelt“. Die technischen Schwierigkeiten bei der Rekrutierung von Zwillingen über eine vorhandene Kohorte fernab von Tübingen nötigten zu einer Rekrutierung vor Ort. Dies führte im Jahr 2016 zur Überlegung, die Zwillinge nicht nur für diese, sondern auch für andere Studien zu rekrutieren, und im weiteren Verlauf zur Bündelung von Projekten an Kliniken und Instituten mit Interesse an einer koordinierten Zwillingforschung in Form des *TwinHealth*-Konsortiums (**Abb. 1**).

Tübingen wird beim Aufbau des Zwillingkollektivs alle 3 oben skizzierten Wege gehen – dies soll im Folgenden an den derzeit laufenden Studien in diesen 3 Bereichen exemplifiziert werden:

Neugeborene Zwillinge

An der Tübinger Frauenklinik kommen zurzeit etwa 300 Zwillingspaare pro Jahr zur Welt (Stand 2020). Die Mütter werden bereits während der Schwangerschaft engmaschig betreut. Es besteht ein 2020 bewilligtes EU-Projekt (*PRETWINSCREEN*), an dem die Tübinger Frauenklinik beteiligt ist und das gemäß seinem Titel „Develop a multi-disciplinary approach for a personalized prenatal diagnostics and care for twin pregnancies“ auf der Basis personalisierter pränataler Informationen bei Zwillingsschwangerschaften diagnostische und therapeutische Tools entwickelt. Die über dieses Projekt rekrutierten Zwillinge bzw. ihre Eltern sollen im Verlauf der postnatalen Entwicklung in ein weiteres Projekt (*IMA-TWIN; Intestinal Microbiome Analysis in the Tübingen TWIN Cohort*) eingeschlossen werden, das bereits bewilligt ist. Hier sollen u. a. der Einfluss des frühkindlichen intestinalen Mikrobioms auf die Frequenz und den Schweregrad von kindlichen Koliken, auf die Inzidenz gastrointestinaler Infektionen, auf das Impfansprechen, auf das frühkindliche Schlafverhalten und auf das kindliche Temperament sowie der Einfluss des väterlichen und des mütterlichen intestinalen Mikrobioms auf das kindliche intestinale Mikrobiom untersucht werden.

Zwillinge aus beiden Projekten sind Teil des *TwinHealth*-Kollektivs und können im Verlauf für weitere spezifische

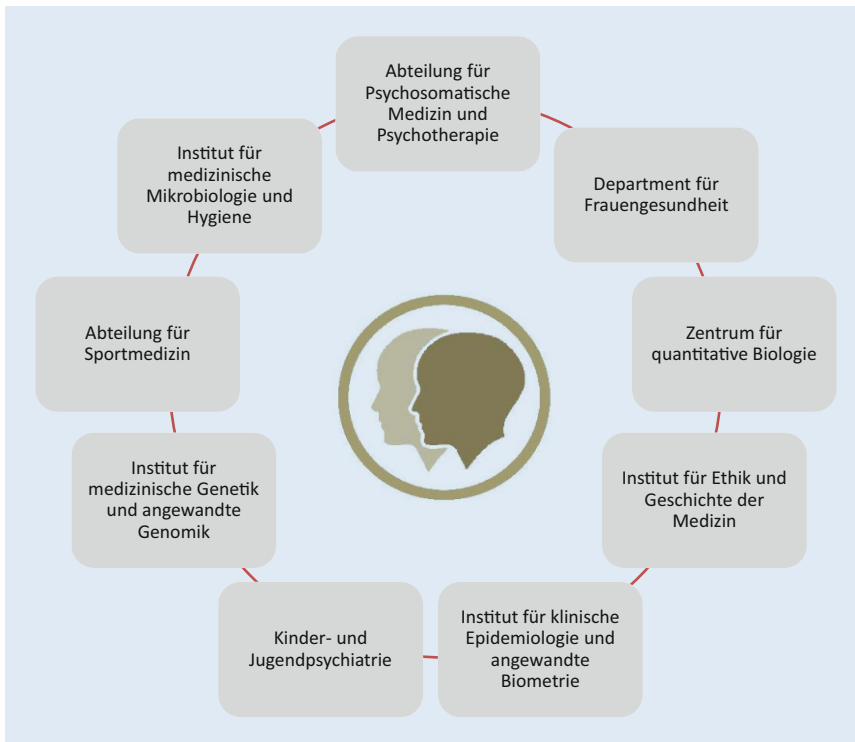


Abb. 1 ▲ 9 Kliniken und Institute der Universität und medizinischen Fakultät des Universitätsklinikums Tübingen waren an der Gründung des *TwinHealth*-Konsortiums beteiligt. (Das *TwinHealth*-Konsortium am Universitätsklinikum Tübingen, Stand 2020; [61])

Studien kontaktiert werden, sofern Zustimmung vorliegt.

Gesunde erwachsene Zwillinge

TwinFIT ist ein Projekt der Abteilung Sportmedizin und untersucht, inwieweit neben der Veranlagung äußere Einflüsse wie Training Krankheitsrisiken und die körperliche Fitness bestimmen. Außerdem wird untersucht, welchen individuellen Einfluss regelmäßige körperliche Aktivität auf Leistungsfähigkeit und kardiometabole Gesundheit hat. Detailliertere Kenntnisse über mögliche Determinanten einer solchermaßen individuell variablen Trainierbarkeit und körperlichen Fitness könnten dazu beitragen, existierende Empfehlungen zu einer regelmäßigen körperlichen Aktivität auf eine personalisiertere Grundlage zu stellen. Neben Umweltfaktoren wie Aufwachsen in einem bewegungsfördernden oder -abstinenten Umfeld, individuellen Erfahrungen mit körperlicher Aktivität und Sport sowie der Ausprägung der intrinsischen körperlichen Fitness gibt es klare Hinweise, dass genetische Fakto-

ren nicht nur das Ansprechen auf ein körperliches Training beeinflussen, sondern dass die Fitness selbst in Teilen genetisch determiniert ist. *TwinFIT* ist im deutschen Sprachraum das erste große sportmedizinische Zwillingsskollektiv. Die Studie läuft bei hoher Rekrutierungsrate über Annoncen erfolgreich seit November 2019, musste jedoch aufgrund der COVID-19-Pandemie zwischenzeitlich immer wieder unterbrochen werden.

Krankheitskonkordanz und -diskordanz bei Zwillingen

Am Universitätsklinikum Tübingen (UKT) werden jährlich stationär ca. 75.000 und ambulant ca. 366.000 Behandlungsfälle versorgt, monatlich sind dies demzufolge etwa 37.000 Behandlungsfälle. Gemessen an der globalen Inzidenz von Zwillingsgewebungen in Deutschland, die zwischen 0,5% und 1,5% variiert (je nach Geburtskohorte), müssten unter diesen Patientinnen und Patienten monatlich zwischen 180 und 550 Personen mit einem Mehrlingsstatus sein. Selbst wenn man annimmt,

dass sich diese 37.000 Behandlungsfälle in jedem Monat nicht auf 12×37.000 Patientinnen und Patienten im Jahr aufaddieren (z. B. wegen mehrfacher Vorstellungen/Aufnahme in verschiedenen Kliniken im Jahresverlauf), ist doch anzunehmen, dass sich eine beträchtliche Anzahl von Zwillingen unter den Behandelten am UKT befindet. Auf der Basis dieser Annahme wurde die Erhebung des Zwillingstatus ab August 2019 in die Stammdatenerhebung bei ambulanter oder stationärer Aufnahme ins Klinikum eingeschlossen, wenngleich die Beantwortung, ebenso wie die nach Konfession und Familienstatus, auf Freiwilligkeit beruht. Eine aktuelle Abfrage ergab eine Anzahl von bislang 3300 erfassten Personen mit Mehrlingsstatus. Die Ethikkommission sowie der Datenschutzbeauftragte des UKT haben dem Projekt *TwinCORD* zugestimmt, für das diese Patientinnen und Patienten einmalig kontaktiert werden können. Fragen schließen den Anlass der Konsultation, Konkordanz/Diskordanz der vorliegenden Erkrankung beim anderen Zwilling, andere konkordante oder diskordante Erkrankungen in der Vergangenheit und die Bereitschaft, sich für die Zwillingsskohorte registrieren zu lassen, ein. Projektstart war August 2020. Das *TwinHealth*-Konsortium ist sich darüber im Klaren, dass hinreichende Daten zunächst nur für Krankheiten mit hoher Prävalenz in der Bevölkerung erhoben werden können. Für seltene Erkrankungen wird dies bedeuten, dass eine ausreichende Fallzahl erst mit der Zeit erreicht wird oder dass andere methodische Vorgehensweisen, wie z. B. der paarweise Vergleich des gesamten Genoms zwischen eineiigen Zwillingen (s. oben), notwendig werden. Das UKT ist unseres Wissens die einzige Klinik in Deutschland, die den Zwillingstatus ihrer Patientinnen und Patienten routinemäßig erhebt.

TwinHealth befindet sich 3 Jahre nach seiner Initiierung in der Realisierungsphase. Fördermittel für den Aufbau der Datenbank und Biobank stehen bereit. Die langfristige Finanzierung von *TwinHealth* muss aus Eigenmitteln der beteiligten Institute und im Rahmen laufender und neuer Einzelprojekte er-

folgen. Aktuell werden bereits Zwillinge über alle 3 oben beschriebenen Rekrutierungswege eingeschlossen. Die eigens von der *TwinHealth*-Initiative gestaltete Webseite www.Zwillingsgesundheits.de (www.twinhealth.de) informiert und dient der Rekrutierung. Im Sommersemester 2021 wird es im Rahmen des Studium generale an der Eberhard Karls Universität Tübingen weitere Informationsveranstaltungen für Interessierte geben.

In interdisziplinärer Zusammenarbeit der medizinischen Kliniken, Psychologischen, Biologischen und Biometrischen Fakultäten sowie des Ethik-Instituts wurden erste Schritte unternommen und Projekte begonnen, um langfristig eine Zwillingkohorte für biomedizinische Projekte und Fragestellungen aufzubauen, die weit über den Raum Tübingen und Zeithorizont der beteiligten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler hinaus reichen soll.

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Miriam Goebel-Stengel
Innere Medizin VI, Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Universitätsklinikum Tübingen
Osianderstr. 5, 72076 Tübingen, Deutschland
miriam.stengel@med.uni-tuebingen.de

Weitere Mitglieder des TwinHealth-Konsortiums. Andreas Dufke (Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland); Sara Y. Brucker (Department für Frauengesundheit, Universitäts-Frauenklinik, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland); Miriam Linneweh (Department für Frauengesundheit, Universitäts-Frauenklinik, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland); Katja Fischer (Innere Medizin V, Sportmedizin, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland); Tobias Renner (Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie im Kindes- und Jugendalter, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland); Julia-Stefanie Frick (Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland); Peter Martus (Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland); Sven Nahnsen (Zentrum für Quantitative Biologie, Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland); Katja Weimer (Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland)

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. P. Enck, M. Goebel-Stengel, O. Rieß, J. Hübener-Schmid, K.O. Kagan, A.M. Nieß, H. Tümmers, U. Wiesing, S. Zipfel, A. Stengel und TwinHealth-Konsortium geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Alle beschriebenen oder geplanten Untersuchungen am Menschen wurden mit Zustimmung der zuständigen Ethik-Kommission, im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung) durchgeführt. Von allen beteiligten Patientinnen und Patienten liegen Einverständniserklärungen vor.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Polderman TJ, Benyamin B, De Leeuw CA et al (2015) Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies. *Nat Genet* 47:702–709
2. Massin B (2003) Mengele, die Zwillingforschung und die „Auschwitz-Dahlem-Connection“. In: Sachse C (Hrsg) Die Verbindung nach Auschwitz. Biowissenschaften und Menschenversuche an Kaiser-Wilhelm-Instituten. Dokumentation eines Symposiums. Wallstein, Göttingen, S 201–254
3. Lifton RJ (1988) Ärzte im Dritten Reich. Klett-Cotta, Stuttgart
4. Propping P, Friedl W (1983) Genetic control of adrenergic receptors on human platelets. A twin study. *Hum Genet* 64:105–109
5. Gaxiola B, Friedl W, Propping P (1984) Epinephrine-induced platelet aggregation. A twin study. *Clin Genet* 26:543–548
6. Busjahn A (2013) HealthTwiSt: the Berlin twin registry for health research. *Twin Res Hum Genet* 16:163–166
7. Mönkediek B, Lang V, Weigel L et al (2019) The German twin family panel (TwinLife). *Twin Res Hum Genet* 22:540–547
8. Kandler C, Riemann R, Spinath FM, Bleidorn W, Thiel W, Angleitner A (2013) The Bielefeld Longitudinal Study of Adult Twins (BILSAT). *Twin Res Hum Genet* 16:167–172
9. Spinath FM, Angleitner A, Borkenau P, Riemann R, Wolf H (2002) German Observational Study of Adult Twins (GOSAT): a multimodal investigation of personality, temperament and cognitive ability. *Twin Res* 5:372–375
10. Stössel K, Kampfe N, Riemann R (2006) The Jena Twin Registry and the Jena Twin Study of Social Attitudes (JeTSSA). *Twin Res Hum Genet* 9:783–786
11. Hahn E, Gottschling J, Spinath FM (2013) Current twin studies in Germany: report on CoSMoS, SOEP, and ChronoS. *Twin Res Hum Genet* 16:173–178
12. Spehlmann ME, Begun AZ, Burghardt J, Lepage P, Raedler A, Schreiber S (2008) Epidemiology of inflammatory bowel disease in a German twin cohort: results of a nationwide study. *Inflamm Bowel Dis* 14:968–976
13. Goebel-Stengel M, Holtmann G, Enck P (2018) Opportunities of twin research in gastroenterology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 15:325–326
14. Berer K, Gerdes LA, Cekanaviciute E et al (2017) Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 114:10719–10724
15. Gerdes LA, Janoschka C, Eveslage M et al (2020) Immune signatures of prodromal multiple sclerosis in monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 117:21546–21556
16. Souren NY, Gerdes LA, Kumpfel T et al (2016) Mitochondrial DNA variation and heteroplasmy in monozygotic twins clinically discordant for multiple sclerosis. *Hum Mutat* 37:765–775
17. Souren NY, Gerdes LA, Lutsik P et al (2019) DNA methylation signatures of monozygotic twins clinically discordant for multiple sclerosis. *Nat Commun* 10:2094
18. Hebebrand J, Hinney A, Knoll N, Volckmar AL, Scherag A (2013) Molecular genetic aspects of weight regulation. *Dtsch Arztebl Int* 110:338–344
19. Weise CM, Bachmann T, Plegler B (2019) Brain structural differences in monozygotic twins discordant for body mass index. *Neuroimage* 201:116006
20. Weimer K, Hahn E, Mönnikes N, Herr AK, Stengel A, Enck P (2019) Are individual learning experiences more important than heritable tendencies? A pilot twin study on placebo analgesia. *Front Psychiatry* 10:679
21. Verschuer OV (1927) Die vererbungsbiologische Zwillingforschung. Ihre biologischen Grundlagen. Studien an 102 eineiigen und 45 gleichgeschlechtlichen zweieiigen Zwilling- und Drillingspaaren. In: Kraus F (Hrsg) Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, S 36–118
22. Turner JD, D'ambrosio C, Vogele C, Diewald M (2020) Twin research in the post-genomic era: dissecting the pathophysiological effects of adversity and the social environment. *Int J Mol Sci* 21(9):3142
23. Rall K, Eisenbeis S, Barresi G et al (2015) Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome discordance in monozygotic twins: matrix metalloproteinase 14, low-density lipoprotein receptor-related protein 10, extracellular matrix, and neangiogenesis genes identified as candidate genes in a tissue-specific mosaicism. *Fertil Steril* 103:494–502.e3
24. Goldmann JM, Wong WSW, Pinelli M et al (2018) Author correction: parent-of-origin-specific signatures of de novo mutations. *Nat Genet* 50:1615
25. Jonsson H, Magnusdottir E, Eggertsson HP et al (2021) Differences between germline genomes of monozygotic twins. *Nat Genet* 53:27–34

26. Odintsova VV, Willemsen G, Dolan CV et al (2018) Establishing a Twin register: an invaluable resource for (behavior) genetic, epidemiological, biomarker, and „omics“ studies. *Twin Res Hum Genet* 21:239–252
27. Hur YM, Craig JM (2013) Twin registries worldwide: an important resource for scientific research. *Twin Res Hum Genet* 16:1–12
28. Hur YM, Bogl LH, Ordonana JR et al (2019) Twin family registries worldwide: an important resource for scientific research. *Twin Res Hum Genet* 22:427–437
29. Goodrich JK, Davenport ER, Beaumont M et al (2016) Genetic determinants of the gut microbiome in UK twins. *Cell Host Microbe* 19:731–743
30. Derom C, Thiery E, Rutten BPF et al (2019) The East Flanders prospective twin survey (EFPTS): 55 years later. *Twin Res Hum Genet* 22:454–459
31. Pedersen DA, Larsen LA, Nygaard M et al (2019) The Danish twin registry: an updated overview. *Twin Res Hum Genet* 22:499–507
32. Verdi S, Abbasian G, Bowyer RCE et al (2019) TwinsUK: The UK adult twin registry update. *Twin Res Hum Genet* 22:523–529
33. Kaprio J (2013) The Finnish Twin cohort study: an update. *Twin Res Hum Genet* 16:157–162
34. Vertsberger D, Abramson L, Knafo-Noam A (2019) The Longitudinal Israeli Study of Twins (LIST) reaches adolescence: genetic and environmental pathways to social, personality and moral development. *Twin Res Hum Genet* 22:567–571
35. Brescianini S, Fagnani C, Toccaceli V et al (2013) An update on the Italian Twin Register: advances in cohort recruitment, project building and network development. *Twin Res Hum Genet* 16:190–196
36. Van Beijsterveldt CE, Groen-Blokhuis M, Hottenga JJ et al (2013) The Young Netherlands Twin Register (YNTR): longitudinal twin and family studies in over 70,000 children. *Twin Res Hum Genet* 16:252–267
37. Nilsen TS, Knudsen GP, Gervin K et al (2013) The Norwegian twin registry from a public health perspective: a research update. *Twin Res Hum Genet* 16:285–295
38. Maia JA, Santos D, De Freitas DL, Thomis M (2013) Physical activity, physical fitness, gross motor coordination, and metabolic syndrome: focus of twin research in Portugal. *Twin Res Hum Genet* 16:296–301
39. Zagai U, Lichtenstein P, Pedersen NL, Magnusson PKE (2019) The Swedish twin registry: content and management as a research infrastructure. *Twin Res Hum Genet* 22:672–680
40. Smederevac S, Mitrovic D, Sadikovic S et al (2019) Serbian twin registry. *Twin Res Hum Genet* 22:660–666
41. Ordonana JR, Carrillo E, Colodro-Conde L et al (2019) An update of twin research in Spain: the Murcia twin registry. *Twin Res Hum Genet* 22:667–671
42. Tarnoki AD, Tarnoki DL, Horvath T, Metneki J, Littvay L (2013) Hungarian twin studies: results of four decades. *Orv Hetil* 154:1579–1586
43. Otta E, De Souza Fernandes E, Bueno JA et al (2019) The university of Sao Paulo twin panel: current status and prospects for Brazilian twin studies in behavioral research. *Twin Res Hum Genet* 22:467–474
44. Boivin M, Brendgen M, Dionne G et al (2019) The Quebec newborn twin study at 21. *Twin Res Hum Genet* 22:475–481
45. Leon-Apodaca AV, Chiu-Han E, Ortega-Mora I et al (2019) TwinsMX: uncovering the basis of health and disease in the Mexican population. *Twin Res Hum Genet* 22:611–616
46. Lilley ECH, Morris AT, Silberg JL (2019) The mid-atlantic twin registry of Virginia Commonwealth University. *Twin Res Hum Genet* 22:753–756
47. Hopper JL, Foley DL, White PA, Pollaers V (2013) Australian Twin Registry: 30 years of progress. *Twin Res Hum Genet* 16:34–42
48. Huang T, Gao W, Lv J et al (2019) The Chinese national twin registry: a unique data source for systems epidemiology of complex disease. *Twin Res Hum Genet* 22:482–485
49. Gharipour M, Haghjooy Javanmard S, Mansourian M et al (2019) Isfahan twins registry (ITR): an invaluable platform for epidemiological and epigenetic studies: design and methodology of ITR. *Twin Res Hum Genet* 22:579–582
50. Yokoyama Y (2019) The new West Japan twins and higher order multiple births registry. *Twin Res Hum Genet* 22:602–605
51. Hur YM, Kang MC, Jeong HU, Kang IC, Kim JW (2019) The South Korean twin registry. *Twin Res Hum Genet* 22:606–608
52. Bjerregaard-Andersen M, Lund N, Jepsen FS et al (2012) A prospective study of twinning and perinatal mortality in urban Guinea-Bissau. *BMC Pregnancy Childbirth* 12:140
53. Hur YM, Jeong HU, Kang MC et al (2019) The Nigerian twin and sibling registry: an update. *Twin Res Hum Genet* 22:637–640
54. Silventoinen K, Jelenkovic A, Latvala A et al (2019) Parental education and genetics of BMI from infancy to old age: a pooled analysis of 29 twin cohorts. *Obesity (Silver Spring)* 27:855–865
55. Wirdefeldt K, Gatz M, Reynolds CA, Prescott CA, Pedersen NL (2011) Heritability of Parkinson disease in Swedish twins: a longitudinal study. *Neurobiol Aging* 32:1923.e1–1923.e8
56. Gatz M, Pedersen NL, Berg S et al (1997) Heritability for Alzheimer's disease: the study of dementia in Swedish twins. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 52:M117–M125
57. Gervil M, Ulrich V, Kyvik KO, Olesen J, Russell MB (1999) Migraine without aura: a population-based twin study. *Ann Neurol* 46:606–611
58. Korja M, Silventoinen K, Mccarron P et al (2010) Genetic epidemiology of spontaneous subarachnoid hemorrhage: Nordic Twin Study. *Stroke* 41:2458–2462
59. Corey LA, Pellock JM, Kjeldsen MJ, Nakken KO (2011) Importance of genetic factors in the occurrence of epilepsy syndrome type: a twin study. *Epilepsy Res* 97:103–111
60. Hansen T, Skytthe A, Stenager E, Petersen HC, Bronnum-Hansen H, Kyvik KO (2005) Concordance for multiple sclerosis in Danish twins: an update of a nationwide study. *Mult Scler* 11:504–510
61. <https://www.Zwillingsgesundheit.de>. Zugegriffen: 24. Sep. 2020