

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR HUMANGENETIK
PROF. DR. BERNHARD WEBER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

LITERATURRECHERCHE UND -ANALYSE ZUR GENETIK DER
ALTERSABHÄNGIGEN MAKULADEGENERATION (AMD)

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Bastian Sauerbeck

2022

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR HUMANGENETIK
PROF. DR. BERNHARD WEBER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

LITERATURRECHERCHE UND -ANALYSE ZUR GENETIK DER
ALTERSABHÄNGIGEN MAKULADEGENERATION (AMD)

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Bastian Sauerbeck

2022

Dekan:	Prof. Dr. Dirk Hellwig
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Bernhard Weber
2. Berichterstatterin:	PD Dr. Caroline Brandl
Tag der mündlichen Prüfung:	12.10.2022

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD)	1
1.2	Genomweite Assoziationsstudien (GWAS).....	2
1.3	Entwicklung von GWAS	4
1.4	Limitationen von GWAS	5
1.5	Von der genetischen Assoziation zur biologischen Funktion	7
1.6	Ziel der Arbeit	9
2	Material und Methoden.....	11
2.1	Literaturrecherche.....	11
2.2	Suche nach zitierenden Referenzen	12
2.3	Analyse der zitierenden Publikationen.....	12
2.3.1	Studientypen	13
2.3.2	Genetische Assoziationsstudien.....	13
2.3.3	Experimentelle Studien	15
2.3.4	Reviews, Kommentare und redaktionelles Material.....	16
2.3.5	Restliche Studien	17
2.4	Vergleichende Analyse – 2013 vs. 2016.....	17
2.5	Analyse der speziell betrachteten Loci der Zitationen.....	17
2.6	Weiterführende Analysen.....	17
3	Ergebnisse	19
3.1	Zitationen der GWAS von Fritsche et al. 2016.....	19
3.1.1	Literaturrecherche	19
3.1.2	Studientypen	19
3.1.2.1	Genetische Assoziationsstudien	21
3.1.2.2	Experimentelle Studien.....	24
3.1.2.3	Reviews, Kommentare und redaktionelles Material	26
3.1.2.4	Andere Studien zur AMD oder AMD-verwandten Themen ...	27
3.1.3	Speziell betrachtete Loci der Zitationen	28
3.2	Vergleichende Analyse – Zitationen von Fritsche et al. (2013) vs. Zitationen von Fritsche et al. (2016)	29
3.2.1	Literaturrecherche	29
3.2.2	Studientypen	30
3.2.3	Genetische Assoziationsstudien.....	32
3.2.4	Experimentelle Studien	33
3.2.5	Speziell betrachtete Loci der Zitationen	35

3.3 Weiterführende Analyse.....	37
3.3.1 Vergleich der Odds-Ratio	37
3.3.2 Genauere Betrachtung eines Locus	39
4 Diskussion	40
5 Zusammenfassung.....	53
Abkürzungsverzeichnis.....	I
Literaturverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis.....	XLVI
Tabellenverzeichnis	XLVII
Anhangsverzeichnis	XLVIII
Anhang.....	XLIX

1 Einleitung

1.1 Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD)

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist eine progredient-verlaufende degenerative Erkrankung der Netzhaut. In frühen Stadien geht die Krankheit meist mit keinen oder nur kleineren visuellen Einschränkungen wie Schwierigkeiten beim Lesen, einer gestörten Kontrastempfindung oder einer verzerrten Wahrnehmung der Umwelt einher. Erste klinische Zeichen sind sogenannte Drusen, gelbliche, extrazelluläre Ablagerungen von Lipidmaterial unter der Netzhaut. Mit zunehmendem Voranschreiten der Drusenbildung in Größe und Anzahl geht die Frühform in die intermediäre AMD über (1–4), welche schließlich in einer Spätform endet. In den beiden Ausprägungen der Spätform, der geographischen Atrophie (GA) oder der neovaskulären Komplikation (NV-AMD), führt die AMD zu Sehverlusten aufgrund von Defekten in der Macula lutea, der Netzhautregion des schärfsten Sehens, bis hin zum vollständigen Verlust der Sehkraft (3).

Die GA manifestiert sich durch eine chronische Entzündungsreaktion und rundliche Bereiche der Hypopigmentierung, bedingt durch ein Drusen-initiiertes Absterben von Zellen des retinalen Pigmentepithels (RPE). Die RPE-Zellen sind u.a. für die Versorgung der darüber liegenden Photorezeptoren verantwortlich. Aus einem Verlust der RPE-Zellen entwickelt sich eine Degeneration der Photorezeptoren. Dies hat eine über Jahre langsam-progressive visuelle Einschränkung zur Folge (1,2,5).

Bei der NV-AMD wachsen ausgehend von choroidalen Gefäßen neue Blutgefäße mit pathologisch erhöhter Permeabilität in den Raum unterhalb des RPEs ein. Von diesen sezernierte seröse oder hämorrhagische Exsudate können zu Netzhautablösung, RPE-Atrophie und Narbenbildung führen. Das kann innerhalb von Tagen oder Wochen zu plötzlichem, tiefgreifendem Sehverlust führen (1–3,5,6). Obwohl die NV-AMD nur etwa 10-15% der AMD-Fälle ausmacht, ist sie verantwortlich für über 90% des AMD-bedingten schweren Sehverlusts (1,7).

Trotz der späten Erstmanifestation der AMD, die typischerweise in der sechsten Lebensdekade liegt (3), sind weltweit über 120 Millionen Menschen betroffen. Bis 2040 ist eine Zahl von 288 Millionen Betroffenen prognostiziert. Damit stellt die AMD den häufigsten Grund für Erblindung in den Industriestaaten dar (8). Die Prävalenz unter Europäern ist mit 12,3% unter den 45 bis 85 Jährigen deutlich höher als in asiatischen

1 Einleitung

oder afrikanischen Populationen mit einer Prävalenz von 7,4% bzw. 7,5% für einen vergleichbaren Altersabschnitt (9).

Die AMD zählt zu den komplexen Erkrankungen. So setzt sich das Erkrankungsrisiko sowohl aus Umwelt- als auch aus genetischen Faktoren zusammen. Zu den Umweltfaktoren gehören beispielsweise fortgeschrittenes Alter (10), Alkoholkonsum (11), Rauchen (3,10), ein erhöhter Body-Mass-Index (12) und kardiovaskuläre Erkrankungen (13). Ein erhöhtes Risiko für Frauen für die Spätformen, speziell die NV-AMD, ist derzeit Gegenstand der Diskussion (8,14–19). Zwillingsstudien schreiben bis zu 70% der Variation der Krankheitsschwere der Genetik zu (20). Anders als bei monogenetischen Erkrankungen wie zum Beispiel der zystischen Fibrose (21) kann bei häufigen bzw. komplexen Erkrankungen kein einzelnes Gen ausgemacht werden, das die Krankheit hervorruft. Es wurde die *common disease / common variant-Hypothese* postuliert (22–25). Diese besagt, dass häufige Erkrankungen durch häufige genetische Varianten beeinflusst werden. Daraus folgt, dass die Effektstärke dieser Variante gering sein muss, da eine Vielzahl an nicht erkrankten Trägern existiert. Die Genetik der Krankheitsanfälligkeit besteht also aus dem Zusammenspiel zahlreicher häufiger Varianten mit geringer Effektstärke (23–27).

1.2 Genomweite Assoziationsstudien (GWAS)

Ein erfolgreicher Ansatz, um die Genetik komplexer Erkrankungen zu erforschen, stellt die genomweite Assoziationsstudie (GWAS) dar (26,28). **Abbildung 1** zeigt schematisch ein Arbeitsschema für eine GWAS Studie. Zunächst werden DNA-Proben von zwei Vergleichsgruppen, eine betroffene Fallkohorte und eine vergleichbare, jedoch gesunde, Kontrollkohorte, für häufige genetische Varianten genotypisiert (26,29,30). Anschließend werden die Häufigkeiten der Allele, verschiedener Ausprägungen der Basensequenz, in den beiden Gruppen verglichen. Man spricht von einem Risikoallel, falls ein Allel in der Fallkohorte häufiger auftritt als in der Kontrollkohorte. Im umgekehrten Fall spricht man von einem protektiven Allel (31). Wenn der Unterschied zwischen den Allelfrequenzen signifikant ist, spricht man von einer Assoziation zwischen diesem Einzelnukleotidpolymorphismus (SNP) und dem untersuchten Merkmal. Es können durch GWAS-Analysen also Zusammenhänge zwischen genetischen Markern und einem komplexen Phänotyp aufgezeigt werden (26,28,32).

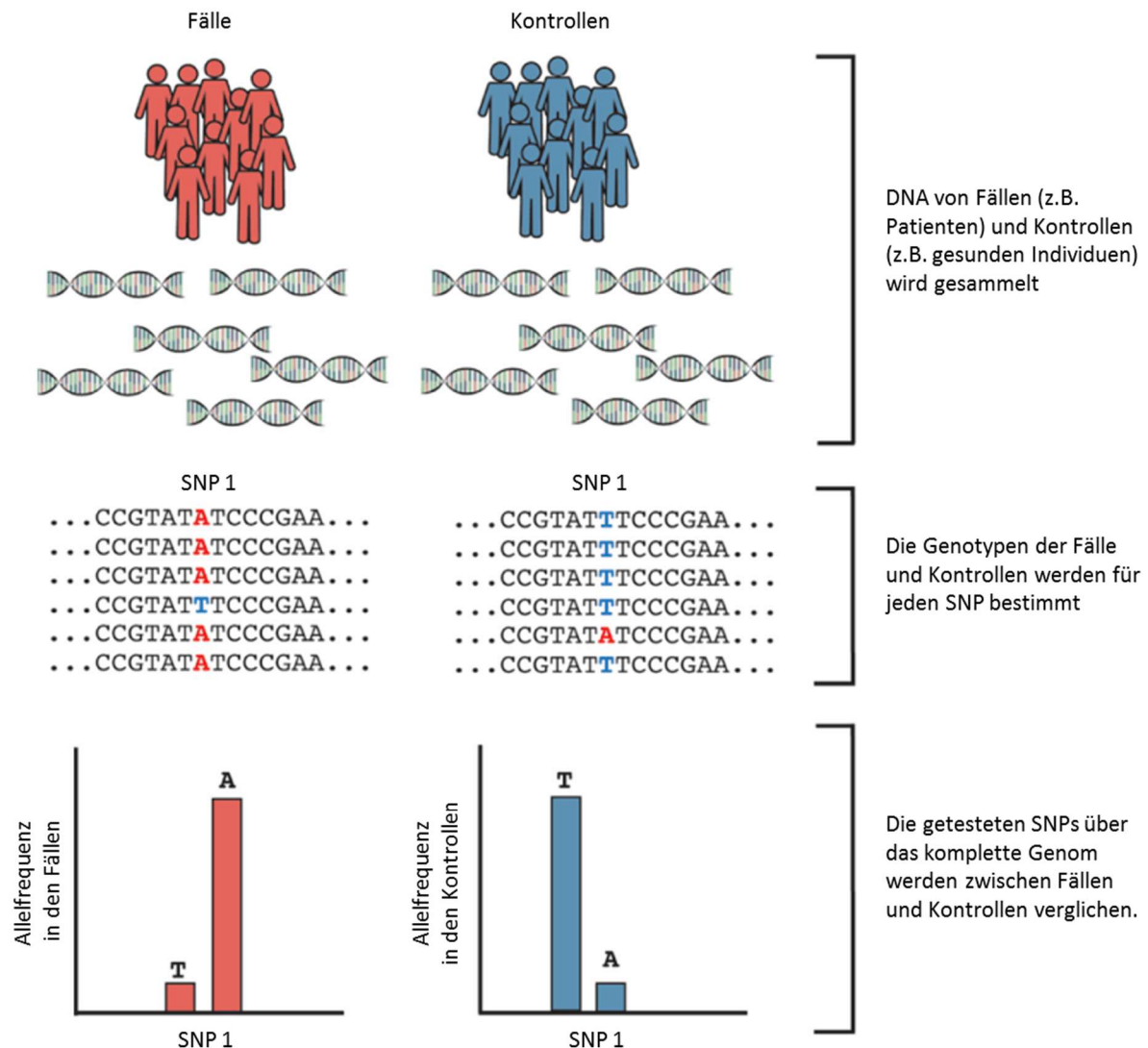


Abbildung 1: Genomweite Assoziationsstudien.

Schematische Darstellung der Arbeitsschritte einer genomweiten Assoziationsstudie von der Sammlung von Desoxyribonukleinsäuren (DNA)-Proben in einer Fall- und einer Kontrollkohorte, über die Genotypisierung der Proben bis zum Vergleich der Allelfrequenzen. (Abbildung modifiziert nach Fine et Fivenson (33))

In aktuellen GWAS werden 500.000 bis über eine Million SNPs durch Chip-basierte Microarrays genotypisiert (29,30,34). Die untersuchten SNPs repräsentieren dabei eine ganze Gruppe von SNPs, einen so genannten Haplotypen. Die SNPs innerhalb dieser Gruppe befinden sich häufig in einem gewissen Grad von Kopplungsungleichgewicht (LD). Das LD besagt, dass zwei SNPs mit hoher Wahrscheinlichkeit bei der Rekombination nicht getrennt werden und somit zusammen vererbt werden, wenn sie sich auf demselben Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Strang nicht weit voneinander entfernt befinden. Ein Maß für das LD ist der Korrelationskoeffizient r^2 . Bei einem Wert von 0 liegt keine Korrelation vor, bei einem

Wert von 1 handelt es sich um eine perfekte Korrelation, die SNPs werden also immer gekoppelt vererbt (26). Anhand von LD-Werten aus einem Referenzdatensatz wie dem 1000-Genom-Projekt (35,36) kann so ein Großteil der geschätzt 9-10 Millionen an häufigen SNPs im menschlichen Genom (37) mit großer Zuverlässigkeit vorhergesagt werden. Dieser Umstand wird im sogenannten Imputationsverfahren genutzt, um nicht-genotypisierte Varianten aufgrund einer Schätzung in einen genotypisierten Haplotyp zu importieren (38).

1.3 Entwicklung von GWAS

Eine erste erfolgreiche GWAS wurde im Jahr 2005 von Klein et al. zur AMD veröffentlicht. Dabei wurden 96 erkrankte Probanden und 50 Kontrollen genotypisiert. Trotz der sehr kleinen Kohortengröße und der daraus folgenden geringen Trennschärfe konnten zwei SNPs mit signifikant unterschiedlicher Allelfrequenz zwischen Fällen und Kontrollen im Intervallbereich des Complement Factor H (*CFH*) Gens gefunden werden (39). Seit dieser Studie hat die Anzahl an veröffentlichten GWAS exponentiell zugenommen (40). Es wurden bis heute über 5.600 GWAS publiziert. Dabei ist ein Trend zu größeren Studienkohorten auszumachen (41). Die größten GWAS arbeiten mit den Genotypisierungsdaten von mehr als einer Million Menschen (42,43). Analog zur Zunahme an Versuchspersonen hat als Konsequenz der gesteigerten Trennschärfe ebenso die Anzahl an gefundenen Assoziationen stark zugenommen. Der GWAS-Katalog, eine Datenbank, die die Daten von publizierten GWAS sammelt, analysiert und zur Verfügung stellt, beinhaltet über 71.000 Assoziationen, die die Schwelle für eine genomweite Signifikanz unterschritten haben (40,41).

Der Trend zu größeren Studienpopulation zeigt sich auch in der AMD-Forschung. In einer Studie aus dem Jahr 2013 wurde mit einem Stichprobenumfang von mehr als 57.000 Testpersonen, bestehend aus über 50.000 Kontrollen und über 7.600 Fällen, gearbeitet. Nach Imputation konnten 2.442.848 SNPs auf Assoziation mit AMD untersucht werden. 32 SNPs verfehlten anfänglich die Schwelle für genomweite Signifikanz von $p = 5 * 10^{-8}$ nur geringfügig. Deshalb wurden nur diese 32 SNPs in einem weiteren Schritt in einer unabhängigen Versuchskohorte aus 9.500 Fällen und 8.200 Kontrollen genotypisiert (44). Dieses Verfahren wird als Replikation bezeichnet und ist eine gängige Methode, um der Untersuchung ausgewählter vielversprechender

SNPs eine größere Trennschärfe zu verleihen (26). Gesamt konnten so 19 genomweit signifikante Loci entdeckt werden, sieben davon im Jahr 2013 erstmals (44).

Drei Jahre später wurde die bislang aussagekräftigste GWAS zur AMD veröffentlicht. Mit 43.566 Probanden war die untersuchte Kohorte weniger umfangreich als 2013. Die Zahl an Fällen von Spätformen der AMD war jedoch mit 16.923 Probanden doppelt so hoch wie in der initialen Kohorte der AMD-GWAS von 2013. So war es möglich aus den 12 Millionen genotypisierten oder imputierten SNPs über 7.000 SNPs zu finden, die die Schwelle für genomweite Signifikanz unterschritten. Durch sequenzielle Vorwärtsselektion, eine schrittweise Prüfung der SNPs auf Unabhängigkeit, wurde diese Zahl auf 52 unabhängige Signale reduziert, die sich auf 34 Genorte verteilen. Eine graphische Darstellung der Ergebnisse findet sich in Form eines Manhattan-Plots in **Abbildung 2** (45).

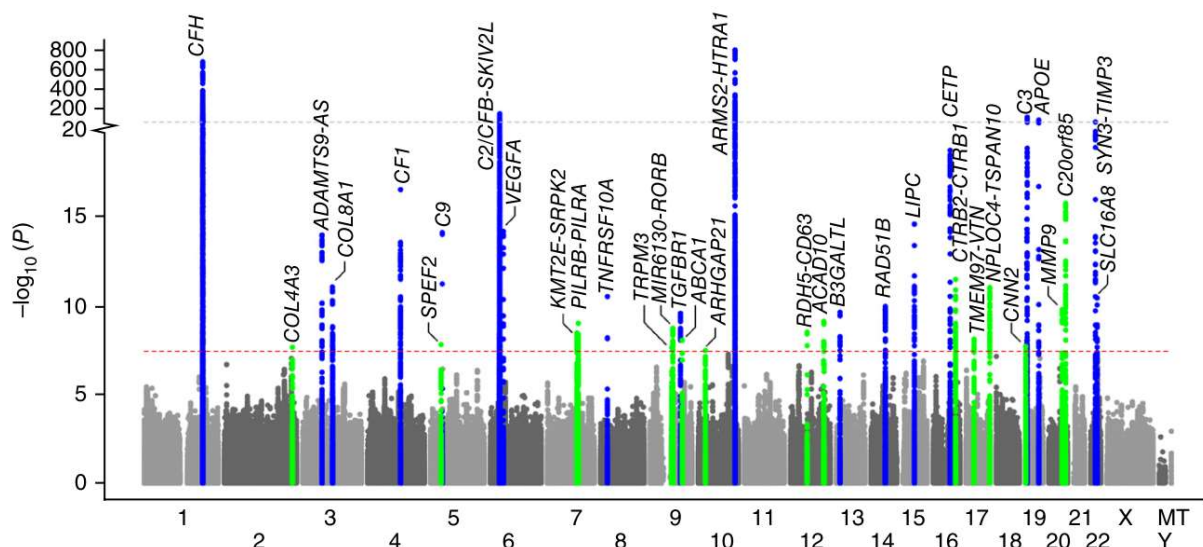


Abbildung 2: Manhattan-Plot aus Fritsche et al. (2016)

Auftragung der genomischen Position gegen den negativen dekadischen Logarithmus der p-Werte der Assoziation mit fortgeschrittener AMD in europäischen Patienten. Jeder Punkt repräsentiert dabei einen SNP. Die rote gepunktete Linie zeigt die Schwelle für genomweite Signifikanz von $p = 5 \cdot 10^{-8}$. Gefundene Loci sind farblich markiert. Blau signalisiert, dass der Locus zuvor bereits bekannt war, grün zeigt eine erstmalige Assoziation mit der AMD in der GWAS von 2016. Die Loci wurden nach dem Gen benannt, das dem signifikantesten SNP mit kleinstem p-Wert am nächsten ist. (Abbildung nach Fritsche et al. (2016) (45))

1.4 Limitationen von GWAS

Neben den bereits erwähnten Vorteilen weisen GWAS aber auch Limitationen auf. Diese Limitationen sollen nachfolgend anhand eines LocusZoom-Plots (46) des Genortes des Acyl-CoA dehydrogenase family, member 10 (*ACAD10*) in **Abbildung 3** verdeutlicht werden.

1 Einleitung

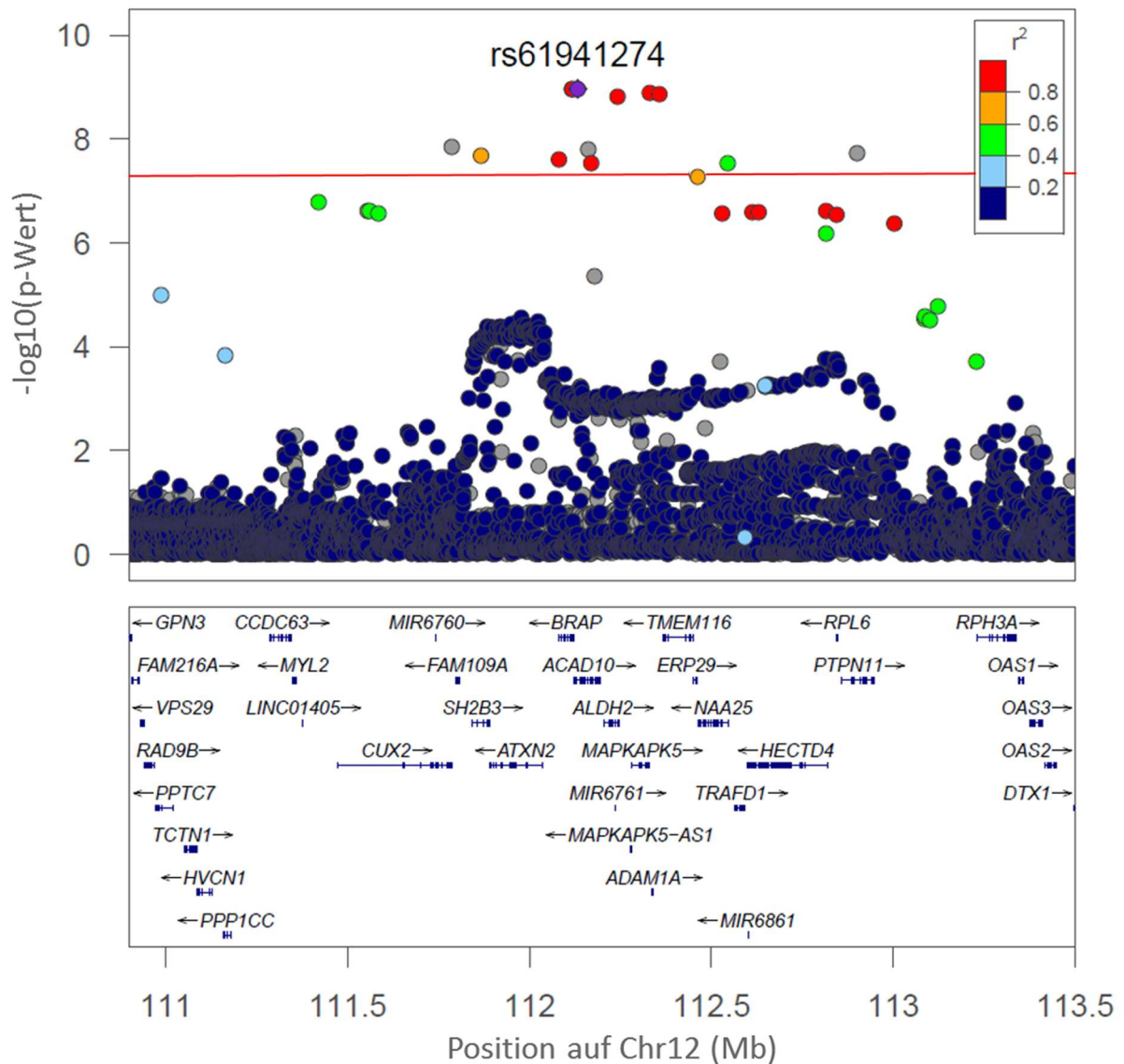


Abbildung 3: LocusZoom-Plot des AMD-assoziierten Locus *ACAD10*

Auftragung der genomischen Position auf Chromosom 12 im Locus *ACAD10* gegen den negativen dekadischen Logarithmus der p-Werte für Assoziation mit AMD. Jeder Punkt repräsentiert einen SNP. Die lilafarbene Raute bei 112.132.610kb stellt die significanteste Variante rs61941274 mit dem kleinsten p-Wert in diesem Locus von $p = 3,2 \cdot 10^{-9}$ dar. Die Farben der übrigen Punkte zeigen, inwieweit sich ein SNP in LD mit dem significantesten SNP befindet. Die rote Linie zeigt die Schwelle für genomweite Signifikanz von $p = 5 \cdot 10^{-8}$. Unterhalb sind die Genpositionen in dieser Region gemäß des UCSC-Genombrowsers (hg19) (47) und deren Transkriptionsrichtung dargestellt. (Abbildung erstellt durch LocusZoom (48) mit den Daten von Fritsche et al. (2016) (45))

ACAD10 befindet sich auf Chromosom 12 und wurde 2016 erstmals als genomweit signifikant mit der AMD assoziiert gefunden. Das Führungssignal mit der höchsten Signifikanz ist SNP rs61941274 an Position 112.132.610bp mit einem p-Wert von $p = 3,2 \cdot 10^{-9}$. Die Spannweite des Locus wurde so definiert, dass alle SNPs, die sich in LD ($r^2 \geq 0,5$) mit dem significantesten SNP befinden, einen Locus bilden, wobei an

beiden Rändern 500kb hinzugefügt wurden (45). Wie in **Abbildung 3** zu sehen, befinden sich zahlreiche SNPs oberhalb der roten Linie, die die Schwelle für genomweite Signifikanz von $p = 5 * 10^{-8}$ darstellt. Eine Differenzierung, welcher SNP krankheitsursächlich ist, kann allein aus dem p-Wert nicht getroffen werden, da GWAS lediglich eine Assoziation zwischen SNP und Krankheit untersuchen, nicht jedoch eine Kausalität dieser Verbindung (26,49). Weiter befinden sich auch einige SNPs in starkem LD mit dem signifikantesten SNP und gleichzeitig knapp unter der roten Linie, verfehlen also nur geringfügig die Schwelle für genomweite Signifikanz (suggestive Evidenz). Auch diese müssen als potentiell krankheitsursächlich in Betracht gezogen werden. Bei einer höheren Trennschärfe, zum Beispiel durch einen größeren Stichprobenumfang, würden diese SNPs höchstwahrscheinlich ebenfalls als signifikant mit der AMD assoziiert gelten. Als zusätzliche Schwierigkeit lässt sich nennen, dass der Locus *ACAD10* 19 Gene beinhaltet, bei deren zugehörigem Proteinprodukt eine Dysfunktion zur Pathogenese der AMD beitragen könnte. Da sich keine der Varianten in exonischen Bereichen befindet, ist hier kein direkter Rückschluss möglich (45). Von den über 7.000 von Fritsche et al. (2016) (45) gefundenen SNPs befinden sich über 99% in intronischen oder intergenischen Bereichen. Die SNPs befinden sich auch teils in großer Entfernung zum nächsten Gen. Der Locus MicroRNA 6130/RAR Related Orphan Receptor B (*MIR6130/RORB*) enthält beispielsweise keine Gene (45). Als letzte Schwierigkeit ist die Benennung der Ergebnisse anzuführen. Bei GWAS werden die Loci in der Regel nach dem Gen benannt, das dem signifikantesten Signal mit kleinstem p-Wert am nächsten ist, in **Abbildung 3** beispielsweise das Gen *ACAD10*. Dies suggeriert jedoch eine Wichtigkeit dieses Gens, die sich aus der reinen Nähe zum signifikantesten SNP nicht begründen lässt (50).

Folglich sind weitere Analysen von Nöten, um die Ergebnisse von GWAS genauer zu analysieren und die kausalen SNPs und deren Konsequenzen identifizieren zu können.

1.5 Von der genetischen Assoziation zur biologischen Funktion

Die Herausforderung ist es nun, die Lücke zwischen einer genetischen Assoziation eines umfangreichen Haplotyps mit einer großen Zahl an assoziierten SNPs, und der Konsequenz eines einzelnen kausalen SNPs auf eine biologische Funktion zu schließen (50,51).

1 Einleitung

Ein erster Schritt ist das sogenannte *fine-mapping*. Dabei handelt es sich um einen bioinformatischen Ansatz, durch den sich SNPs durch statistische und funktionelle Methoden priorisieren lassen (52). Zu den statistischen Ansätzen zählt einerseits das Festlegen einer p-Wert-Schwelle. Für GWAS wird für gewöhnlich ein Schwellenwert von $p = 5 * 10^{-8}$ angenommen, bei dem man von genomweiter Signifikanz spricht (der Standard-Signifikanzwert $p = 0,05$ wird für 1 Million Teste adjustiert). Andererseits zählt der Ausschluss von SNPs, wenn diese sich nicht in genügend hohem LD mit dem signifikantesten SNP befinden, dazu. Durch konditionale Analyse werden anschließend unabhängige Signale ausgemacht. So erhält man eine Liste an SNPs in voneinander unabhängigen Haplotypen, die alleine durch statistische Methoden nicht weiter zu differenzieren wären (51,52). Solche SNPs werden anschließend bioinformatisch in einem funktionellen Kontext betrachtet. Dieser Vorgang wird als *in silico*-Annotation bezeichnet. Dabei wird jeder SNP mit einer Anmerkung versehen, wie sich seine genomische Position auf eine potentielle funktionelle Konsequenz auswirken könnte. Die Informationen über die genomischen Positionen stammen dabei aus Online-Datenbanken. So ist es beispielsweise möglich, regulatorische Funktionen vorherzusagen (50–53). Ein kausaler SNP kann dadurch aber in der Regel nicht direkt identifiziert werden. Es sind weitere Studien nötig, so zum Beispiel genetische Assoziationsstudien, die die Studienpopulationen bezüglich Phänotyp oder Ethnizität, genetischen Merkmalen tiefergehend betrachten als GWAS-Analysen. Bei diesen handelt es sich um Arbeiten, die nach Korrelation zwischen genetischen Markern und verschiedenen Merkmalen suchen. Auch GWAS-Studien sind bereits genetische Assoziationsstudien, durch Veränderungen in der Auswahl von Markern und Merkmalen ist es jedoch möglich, weitere Hinweise auf den kausalen SNP zu erlangen. Durch eine Replikation der GWAS-Ergebnisse in einer Kohorte anderer Ethnizität können beispielsweise weitere SNPs durch Abgleich der unterschiedlichen Haplotyp-Strukturen zwischen den Ethnizitäten ausgeschlossen werden (19,54,55). Auch eine veränderte Definition des auf Korrelation untersuchten Merkmals ist möglich. So wählen einige Studien als Merkmal eine Veränderung des Phänotyps anstatt des Phänotyps für sich alleine. So können SNPs gefunden werden, die zum Beispiel mit der Progression einer Erkrankung korrelieren (56,57). Andere Studien reevaluierten die GWAS-Ergebnisse in Bezug auf Stoffwechselmarker und nutzen diese als Merkmal. So ist eventuell ein Rückschluss auf einen Stoffwechselweg möglich (58,59). Ein weiterer Ansatz besteht darin, Genexpressionsdaten

einzubeziehungen, um sogenannte Expression quantitative trait loci (eQTL) innerhalb der GWAS-Ergebnisse zu finden. Ein eQTL bezeichnet dabei einen genomischen Locus, der die Expression von mRNA beeinflusst. Durch einen Abgleich, ob unter den GWAS-Ergebnis-SNPs ein eQTL ist und somit die Expression eines Gens beeinflusst, kann so ein potentiell krankheitsursächliches Gen ausgemacht werden (60,61). Ein weiterer Ansatz ist, Regionen oder das komplette Genom dichter zu genotypisieren. So können auch seltene Varianten gefunden werden, die eventuell über eine große Effektstärke verfügen (62,63).

Solche Untersuchungen haben zum Ziel, funktionell bedeutende Kandidatenvarianten bzw. Gene zu identifizieren. Diese können dann in experimentellen Studien validiert werden und erlauben somit fundamentale Mechanismen der Krankheit herauszuarbeiten (50,51). Dabei gibt es verschiedene Herangehensweisen. So kann ein möglicherweise krankheitsverursachender SNP in einem Versuchsorganismus manipuliert werden, um entsprechende Konsequenzen abschätzen zu können (64). Durch Überexpression oder ein Knockout eines Gens, können auch die Folgen der Dysfunktion eines Gens überprüft werden (65,66). Des Weiteren kann die Investigation der Reaktion von Modellorganismen auf Umwelteinflüsse und Stressoren weitere Aufschlüsse über die Pathogenese bringen (65,66). Auch unter den Modellsystemen gibt es zahlreiche Optionen mit verschiedenen Vor- und Nachteilen. In Tiermodellen kann beispielsweise ein kompletter Organismus betrachtet werden, welcher dem Menschen jedoch nicht gleicht und einige Unterschiede aufweist (67–71). In Zelllinien dagegen ist es möglich menschliche Zellen zu untersuchen, jedoch nicht in einem kompletten Organismus (72–76). Bei der Wahl des Modellsystems müssen also Vor- und Nachteile abgewogen werden. Im Idealfall erhält man letztendlich einen kausalen SNP, den Weg, wie dieser SNP ein Gen beeinflusst, und den Pathomechanismus, wie das Gen zum Phänotyp führt. Darauf aufbauend können Therapieoptionen erarbeitet werden, die einen medizinischen Mehrwert bieten.

1.6 Ziel der Arbeit

Auf Grundlage und ausgehend von der aktuellsten und aussagekräftigsten GWAS-Analyse zur AMD aus dem Jahre 2016 (45) sollen im Rahmen dieser Arbeit die wissenschaftlichen Aktivitäten der letzten drei Jahre zur derzeitigen Forschung der AMD-Pathogenese zusammengefasst und analysiert werden. Des Weiteren wird die zweitjüngste GWAS-Studie zur AMD, die 2013 veröffentlicht wurde (44), dazu

1 Einleitung

herangezogen, zeitliche Trends in der Forschung zur Genetik der AMD der letzten sechs Jahre zu evaluieren. So können anhand dieser beiden multizentrischen Studien zwei Abschnitte von je drei Jahren miteinander verglichen werden. Die erhobenen Daten werden anschließend dazu verwendet, Bereiche herauszuarbeiten, denen noch wenig Aufmerksamkeit in der ophthalmologischen Forschung zuteilwurde und in denen somit noch weitere Forschung wünschenswert wäre. Andererseits soll ein Ausblick auf die zukünftige Forschung an der Genetik der AMD gegeben werden.

2 Material und Methoden

2.1 Literaturrecherche

Den Ausgangspunkt der Arbeit stellt die aktuellste GWAS zur AMD aus dem Jahr 2016 von Fritsche et al. (45) dar. Von dieser Studie ausgehend wurde der derzeitige Stand der Forschung zur AMD-Pathogenese evaluiert. Zudem wurde die AMD-GWAS aus dem Jahre 2013 (44) ausgewählt, um Trends in der AMD-Forschung erkennen zu können. Insgesamt wurden zwei Abschnitte von je drei Jahren, einerseits 2013 bis 2016 und andererseits 2016 bis 2019, betrachtet. Eine Übersicht der dafür unternommenen und im Nachfolgenden erläuterten Schritte ist in **Abbildung 4** zu sehen.

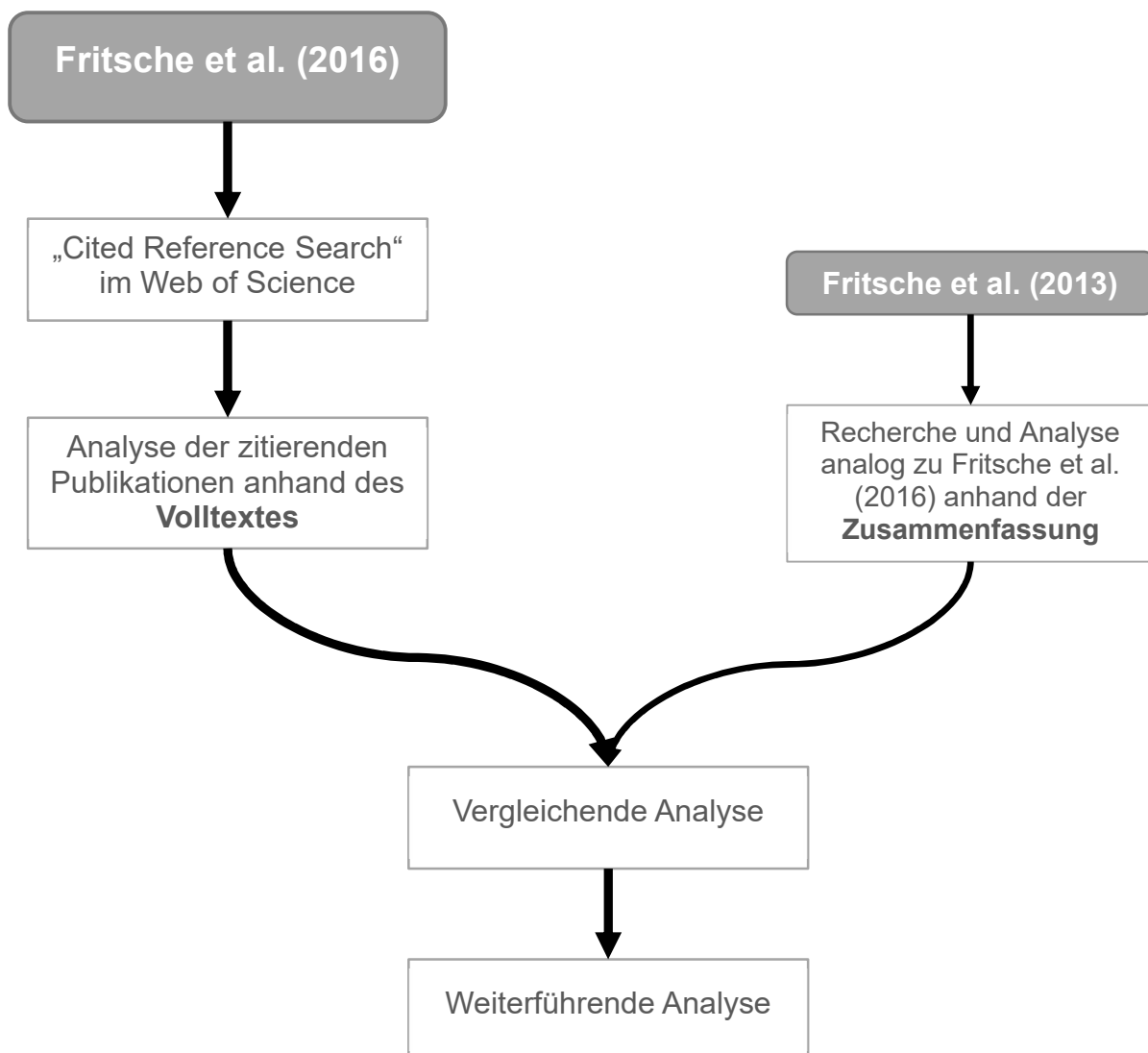


Abbildung 4: Arbeitsablauf basierend auf den Zitationen der beiden AMD-GWAS aus den Jahren 2013 und 2016.

Ausgehend von der aktuellsten GWAS zur AMD von Fritsche et al. (2016) (45) wurden im Web of Science zunächst alle Publikationen, die diese zitieren, über die „Cited Reference Search“

erfasst. Anschließend wurden diese anhand des Volltextes nach verschiedenen Kriterien analysiert. Zu Vergleichszwecken wurde ebenso mit der GWAS von Fritsche et al. von 2013 (44) verfahren, jedoch mit dem Unterschied, dass hier die Analyse anhand der Zusammenfassungen stattfand. Es folgten eine vergleichende Analyse zwischen den beiden GWAS und daran anschließend weiterführende Analysen.

2.2 Suche nach zitierenden Referenzen

Im ersten Schritt sollten alle Publikationen ermittelt und erfasst werden, die die oben genannten GWAS-Arbeiten zitieren. Dafür wurde die Online-Zitationsdatenbank Web of Science (WoS) (77,78) verwendet. Publikationen in der „Core Collection“ des WoS sind anhand von zitierenden Referenzen und Autoren vollständig indiziert. Die Datenbank verfügt damit über 1,4 Milliarden Querverweise, welche durch die „Cited Reference Search“ durchsucht werden können (77,78).

Die Suche nach Referenzen wurde am 05.03.2019 innerhalb der „Core Collection“ über den Digital Object Identifier (DOI) 10.1038/ng.3448 für die GWAS von Fritsche et al. aus dem Jahr 2016 (45), bzw. am 22.05.2019 über den DOI 10.1038/ng.2578 für die GWAS von 2013 ausgeführt (44). Für die GWAS aus dem Jahr 2013 wurde der Dokumententyp-Filter für „Article“, „Letter“, „Proceedings Paper“ und „Book Chapter“ aktiviert, um Reviews und redaktionelles Material auszuschließen. Falls eine Arbeit beide GWAS zitierte, wurde davon ausgegangen, dass die Daten der aktuelleren und umfassenderen GWAS verwendet wurden. Somit wurden diese Publikationen, der GWAS aus dem Jahre 2016 (45) zugerechnet und aus der Analyse der Zitationen von Fritsche et al. (2013) (44) ausgeschlossen. PubMed Identifier (PMIDs) bzw. DOIs der zitierenden Studien wurden schließlich aus der Druckansicht der Ergebnisse extrahiert.

2.3 Analyse der zitierenden Publikationen

Zu jeder Publikation wurde neben der PMID bzw. dem DOI die Verfügbarkeit des Volltextes zur weiteren Analyse notiert. Darauffolgend wurden die zitierenden Studien anhand festgelegter Kategorien, die in den **Tabelle 1 bis Tabelle 4** aufgeführt sind, analysiert und kategorisiert. Die Analyse der Zitationen von Fritsche et al. (2016) (45) erfolgte hierbei mittels der Volltexte. Falls kein Volltext verfügbar war, wurden die Arbeiten von weiterführenden Analysen ausgeschlossen. Eine Ausnahme stellt hierbei die vergleichende Analyse unter 2.4 zwischen den Zitationen der beiden oben aufgeführten GWAS dar. In diesem Fall wurden die Arbeiten nur anhand der Zusammenfassung untersucht. Die Arbeiten, welche die GWAS aus dem Jahr 2013

(44) zitieren, wurden von vornherein nur mit Hilfe der Zusammenfassung analysiert und kategorisiert. Die Kategorien, in welche die Studien eingeteilt wurden, und die Kriterien, nach denen sortiert wurde, werden nachfolgend erläutert. Falls eine Studie mehr als einen Ansatz verfolgte, wurde diese Studie doppelt eingeteilt und die Ansätze je einzeln gezählt.

2.3.1 Studientypen

Die erste Einteilung erfolgte anhand der Studientypen. Zu unterscheiden sind [1] genetische Assoziationsstudien, [2] experimentelle Studien, [3] andere Studien zu AMD-verwandten Themen, [4] Reviews, Kommentare und redaktionelles Material und [5] Studien, die sich in keinen dieser Themenbereiche einordnen ließen (**Tabelle 1**). Daran schloss sich eine weitere Subkategorisierung nach verschiedenen Gesichtspunkten an. Eine genauere Erläuterung der Kategorien mit Subkategorien erfolgt in den entsprechenden Unterpunkten.

Tabelle 1: Kategorien der Studientypen

Studientypen	[1] Genetische Assoziationsstudien
	[2] Experimentelle Studien
	[3] Andere Studien zu AMD-verwandten Themen
	[4] Reviews, Kommentare und redaktionelles Material
	[5] Nicht zuordenbare Studien

2.3.2 Genetische Assoziationsstudien

Unter den genetischen Assoziationsstudien wurden Arbeiten subsumiert, die die Korrelation zwischen der Genetik und bestimmten Merkmalen betrachten. Diese Studien wurden anschließend zusammengefasst und eingeteilt unter den Oberbegriffen [1] Phänotyp, [2] metabolische Merkmale, [3] Genexpression, [4] Therapieansprache und [5] Krankheitsprogression (**Tabelle 2**).

Im nächsten Schritt folgte eine genauere Betrachtung der Studienpopulationen. Diese wurden einerseits nach Ethnizität gemäß der Bezeichnungen des 1000-Genom-Projekts (35,36) in [1] Europäer, [2] Afrikaner, [3] Amerikaner, [4] Ostasiaten, [5] Südasiaten und [6] transethnisch unterteilt (**Tabelle 2**). Andererseits erfolgte eine Einteilung anhand des Krankheitsstatus der untersuchten Kohorten von [1] jeglicher

2 Material und Methoden

Form der AMD, [2] jeglichen Spätformen der AMD, [3] ausschließlich NV-AMD bzw. [4] ausschließlich GA, [5] intermediärer oder früher AMD, [6] Fällen anderer Erkrankungen und [7] gesunden Probanden (**Tabelle 2**). Zur Gruppe der NV-AMD ist anzumerken, dass sowohl Fälle der vor allem in Europäern auftretenden typischen NV-AMD als auch Fälle der vor allem in asiatischen Populationen verbreiteten polypoidalen choroidalen Vaskulopathie (PCV) enthalten sind (79).

Zudem wurden die Genotypisierungsdaten betrachtet. Hierbei waren einerseits Arbeiten zu unterscheiden, die nur einzelne SNPs genotypisierten. Diese SNPs waren repräsentativ für [1] die AMD, [2] ein Gen oder [3] Laborwerte. Des Weiteren bedienten sich einige Arbeit der Sequenzierung und analysierten damit [4] ein Gen, [5] das komplette Exom oder [6] das komplette Genom. Die letzte Gruppe verwendete für ihren Ansatz [7] Genotypisierungschips (**Tabelle 2**). Bei den Chips erfolgte eine weitere Unterteilung anhand des genauen Modells.

Tabelle 2: Subkategorien der genetischen Assoziationsstudien

Merkmale	[1] Phänotyp
	[2] Metabolische Merkmale
	[3] Genexpression
	[4] Therapieansprache
	[5] Krankheitsprogression
Ethnizität	[1] Europäer
	[2] Afrikaner
	[3] Amerikaner
	[4] Ostasiaten
	[5] Südasiaten
	[6] transethnisch
Krankheitsstatus	[1] Jegliche Form der AMD
	[2] Jegliche Spätform der AMD
	[3] Ausschließlich NV-AMD

	[4] Ausschließlich GA
	[5] Intermediäre oder frühe AMD
	[6] Fälle anderer Erkrankungen
	[7] Gesunde Probanden
Genotypisierungsdaten	[1] SNPs repräsentativ für die AMD
	[2] SNPs repräsentativ für ein Gen
	[3] SNPs repräsentativ für Laborwerte
	[4] Sequenzierung eines Gens
	[5] Sequenzierung des Exoms
	[6] Sequenzierung des Genoms
	[7] Genotypisierungschip

2.3.3 Experimentelle Studien

Unter dieser Kategorie finden sich Arbeiten, die einen experimentellen Ansatz verfolgten. Auch hier folgte eine Subkategorisierung anhand verschiedener Gesichtspunkte.

Zunächst wurden die verwendeten Modell-Systeme näher betrachtet und danach unterteilt, ob man ein [1] Tiermodell, [2] Zellkulturen, [3] Versuche mit Bioproben, [4] Versuche mit menschlichem Spenderaugengewebe oder [5] ein anderes Modell verwendete (**Tabelle 3**). Des Weiteren erfolgte eine Einteilung anhand des angestrebten Ziels in sieben Subkategorien: [1] Entwicklung von Therapieoptionen, [2] genauere Untersuchung eines Locus, [3] Suche nach Biomarkern, [4] Untersuchung von metabolischen Merkmalen, [5] Untersuchung der Genexpression, [6] Investigation der Reaktion auf Stressoren, [7] Studien, die nicht einzuordnen waren und demnach keines dieser Ziele verfolgten (**Tabelle 3**).

Tabelle 3: Subkategorien der experimentellen Studien

Modell-System	[1] Tiermodell
	[2] Zellkulturen
	[3] Versuche mit Bioproben

	[4] Versuche mit menschlichem Spenderaugengewebe
	[5] Anderes Modell
Ziel der Studie	[1] Entwicklung von Therapieoptionen
	[2] Genauere Untersuchung eines Locus
	[3] Suche nach Biomarkern
	[4] Untersuchung von metabolischen Merkmalen
	[5] Untersuchung der Genexpression
	[6] Investigation der Reaktion auf Stressoren
	[7] Nicht zuordenbare Studien

2.3.4 *Reviews, Kommentare und redaktionelles Material*

In dieser Gruppe finden sich Reviews, Kommentare und redaktionelles Material über verschiedene Themengebiete, anhand derer eine weitere Subkategorisierung stattfand. Die Subkategorien, die sich aus den Themen ergaben, sind hierbei [1] Genetik, [2] Pathogenese, [3] Behandlung, [4] Epidemiologie, [5] Methoden und [6] Andere, die keines dieser Themengebiete behandeln (**Tabelle 4**).

Tabelle 4: Subkategorien der Reviews, Kommentare und des redaktionellen Materials

Behandelte Themengebiete	[1] Genetik
	[2] Pathogenese
	[3] Behandlung
	[4] Epidemiologie
	[5] Methoden
	[6] Nicht zuordenbare Publikationen

Die Übersichtsarbeiten wurden weiter danach unterteilt, inwieweit ein Bezug zur AMD bestand. Die behandelten Themengebiete der Arbeiten, die AMD direkt zum Thema hatten, wurden anschließend gesondert betrachtet und mit der Verteilung unabhängig vom AMD-Bezug verglichen.

2.3.5 Restliche Studien

Die übrigen Studien, die sich in keine dieser Studientypen einteilen ließen, wurden danach aufgeteilt, ob ein Bezug zu AMD-verwandten Themen ersichtlich war und wurden so gruppiert in die Unterteilung der Studientypen eingeschlossen.

2.4 Vergleichende Analyse – 2013 vs. 2016

Eine vergleichende Analyse zwischen den Zitationen der GWAS aus dem Jahr 2013 (44) und aus dem Jahr 2016 (45) wurde angestellt, um zeitliche Trends in den obigen Kategorien herauszuarbeiten. Die Zitationen der älteren GWAS wurden dabei analog zu den Zitationen der neueren GWAS behandelt, wonach die Informationen nur aus den Zusammenfassungen gezogen wurden. Soweit es aus den Zusammenfassungen möglich war, wurden auch alle Kategorisierungen vorgenommen und in den Vergleich einbezogen.

2.5 Analyse der speziell betrachteten Loci der Zitationen

Falls in einer Studie ein Locus im Speziellen betrachtet wurde, wurde dieser zur jeweiligen Studie annotiert. Aus der Studie von Fritsche et al. aus dem Jahr 2016 (45) wurden die 34 gefundenen Loci übernommen und es wurde notiert, ob deren Assoziation zur AMD dabei erstmals gefunden wurde. Diese 34 Loci wurden anschließend mit den in den Zitationen genauer betrachteten Loci abgeglichen. Anhand dieser Daten wurde aufsummiert, wie oft jeder der 34 Loci in der Literatur Erwähnung fand. Des Weiteren wurden die Odds-Ratios der Loci nach konditionierter Analyse vermerkt. Falls ein Locus mehr als ein unabhängiges Signal enthielt, wurden die Odds-Ratios des signifikantesten Signals mit dem kleinsten p-Wert ausgewählt. Speziell untersuchte Loci, die sich nicht in den 34 von Fritsche et al. (2016) (45) berichteten Loci befinden, wurden extra notiert.

2.6 Weiterführende Analysen

Anschließend wurde die Korrelation zwischen Anzahl an Publikationen pro assoziiertem Genort und dazugehöriger Odds-Ratio (45) mittels linearer Regression und Sensitivitätsanalyse untersucht. Nachfolgend wurde unter den bisher nicht untersuchten Loci der mit der höchsten Odds-Ratio ausgewählt (*ACAD10*) und vertieft auf seinen Bezug zur AMD untersucht. Aus dem Anhangsdatensatz 5 von Fritsche et al. (2016) (45) wurden alle in diesem Locus enthaltenen Gene entnommen. Darauf folgend wurde in PubMed am 24.07.2019 mittels des Suchterms „(CCDC63 OR MYL2

2 Material und Methoden

OR CUX2 OR FAM109A OR SH2B3 OR ATXN2 OR BRAP OR ACAD10 OR ALDH2 OR MAPKAPK5-AS1 OR MAPKAPK5 OR ADAM1A OR TMEM116 OR ERP29 OR NAA25 OR TRAFD1 OR HECTD4 OR RPL6 OR PTPN11) AND (AMD OR "age-related macular degeneration")" nach vorhandener Evidenz für eine Korrelation dieser Gene mit AMD gesucht. Die so gefundenen Publikationen wurden mit Publikationsdatum notiert und nach ihrem Bezug zur AMD und dem Grund der fehlenden Zitation der GWAS analysiert.

3 Ergebnisse

3.1 Zitationen der GWAS von Fritsche et al. (2016)

3.1.1 Literaturrecherche

Das Ziel der Arbeit ist es, einen umfassenden Überblick über die durchgeführte Forschung zur Genetik der AMD zu gewinnen. Die erhobenen Daten werden anschließend dazu verwendet, Bereiche herauszuarbeiten, denen bis heute wenig Aufmerksamkeit in der ophthalmologischen Forschung zu Teil wurde. Zunächst war dazu ein Ansatz zu definieren, mit dem sich die Forschung an der AMD-Genetik möglichst komprimiert und übersichtlich, zugleich aber auch möglichst vollständig darstellen lässt. Als geeigneter Ansatzpunkt dafür erschien die GWAS von Fritsche et al. aus dem Jahr 2016 (45) als zentraler Ausgangspunkt für die aktuelle AMD-Forschung. Es wurden alle Publikationen erfasst, die mit Daten dieser GWAS arbeiteten.

Dazu wurden im WoS mittels der Suche nach zitierten Referenzen alle Publikationen ermittelt, die die GWAS von Fritsche et al. 2016 (45) zitieren. Dies ergab zum Zeitpunkt der Suche 238 Treffer, wobei 30 hiervon weder frei verfügbar noch über den Zugang der Universität Regensburg zugänglich waren. Die älteste so gefundene Arbeit stammt vom Februar 2016 (80), die jüngste vom März 2019 (81).

3.1.2 Studientypen

Im ersten Schritt wurden die 208 Arbeiten, bei denen der Volltext zugänglich war, nach dem Grund der Zitierung der GWAS von Fritsche et al. (2016) (45) untersucht. Falls der Bezug zur GWAS bzw. zur AMD nicht ersichtlich war und die Zitation nur in einer Randnotiz erfolgte, wurde die Studie von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Dies war bei 27 Publikationen der Fall.

Im nächsten Schritt wurden die restlichen 181 Arbeiten dem Studientyp zugeordnet. Zunächst wurden die Übersichtsarbeiten unter „Reviews, Kommentare und redaktionelles Material“ zusammengefasst. Bei den übrigen Publikationen wurden die angewandten Methoden extrahiert und zusammengefasst. Auf Grundlage dieser Daten wurden die Studien, wie in **Abbildung 5** gezeigt, in verschiedene Kategorien eingeteilt. Den größten Anteil machten dabei mit 69 Publikationen die genetischen Assoziationsstudien aus. Mit 66 Veröffentlichungen ist der Teil der Reviews, Kommentare und redaktionellen Materials fast genau so groß. Den drittgrößten Anteil

3 Ergebnisse

mit einem Drittel weniger Studien stellen die experimentellen Studien mit 44 Veröffentlichungen dar. Sieben Studien waren zu keiner der obigen Kategorien zuordenbar, da beispielsweise nur klinische Merkmale betrachtet wurden, es war aber dennoch ein Bezug zur AMD feststellbar.

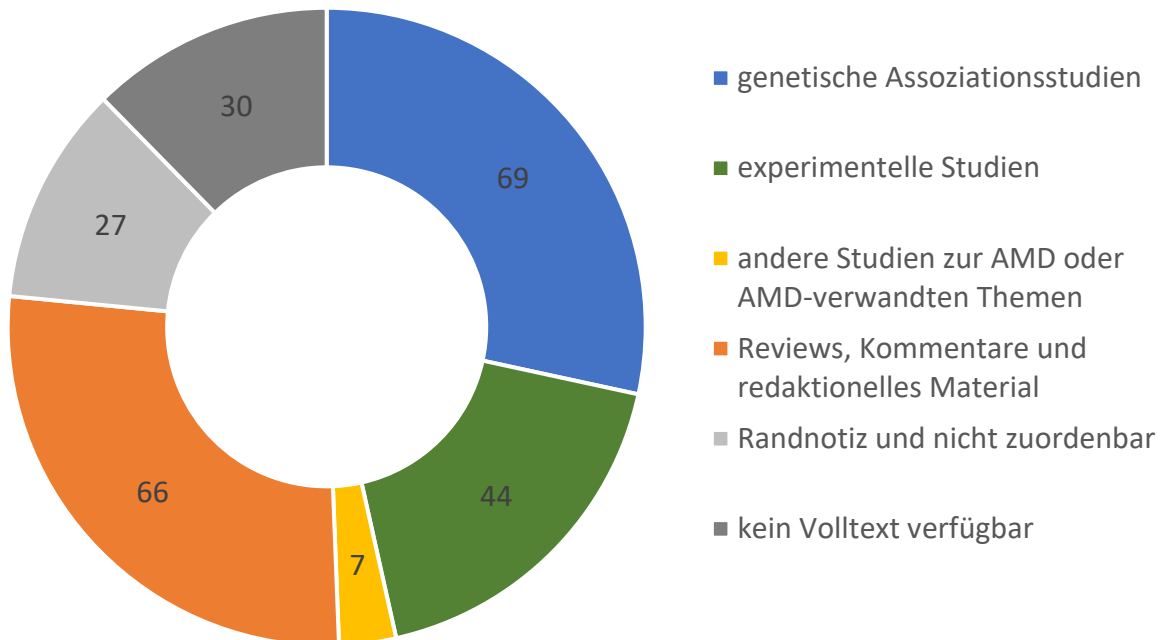


Abbildung 5: Studientypen von Arbeiten, die die GWAS von Fritsche et al. (2016) zitieren.

Unter „genetische Assoziationsstudien“ wurden Studien subsumiert, die die Korrelation zwischen verschiedenen Merkmalen und genetischen Markern näher betrachten. Bei den „experimentellen Studien“ finden sich Arbeiten, die einen experimentellen Ansatz verfolgten. Doppelseinteilungen sowohl in genetische Assoziationsstudien als auch in experimentelle Studien sind enthalten, falls eine Arbeit verschiedene Ansätze verfolgte. Unter „andere Studien zur AMD oder AMD-verwandten Themen“ wurden Arbeiten eingruppiert, falls ein Bezug zur AMD erkennbar war, es sich jedoch weder um eine genetische Assoziationsstudie noch um eine experimentelle Studie handelte. In der Kategorie „Reviews, Kommentare und redaktionelles Material“ finden sich Übersichtsarbeiten. Unter „Randnotiz und nicht zuordenbar“ finden sich Studien, welche die GWAS nur in einer Randnotiz erwähnen oder nicht zuordenbar waren. In der letzten Kategorie „kein Volltext verfügbar“ wurden Arbeiten eingruppiert, bei denen der Volltext weder frei noch über den Zugang der Universität Regensburg einzusehen war. Die Zahlen innerhalb der Anteile bezeichnen die Zahl an Publikationen, die den jeweiligen Ansatz verfolgten.

Anschließend wurde innerhalb der verschiedenen Studientypen nach Gemeinsamkeiten bzw. Unterschieden gesucht, um so eine Subkategorisierung vorzunehmen. Die Ergebnisse dieser Einteilung werden im Nachfolgenden für die verschiedenen Studientypen aufgeführt.

3.1.2.1 Genetische Assoziationsstudien

Bei den genetischen Assoziationsstudien wurden zunächst die Studienpopulationen näher betrachtet. Wie in **Abbildung 6a** gezeigt, wurden eingangs die Fallkohorten der 69 genetischen Assoziationsstudien detailliert unterteilt. In 53 Publikationen wurde dabei eine Fallkohorte untersucht, die an AMD erkrankt ist. Davon wurde in 26 Publikationen allgemein AMD betrachtet, ohne dass eine weitere Einteilung anhand des Stadiums oder der Subtypen getroffen wurde. In 23 weiteren Veröffentlichungen untersuchte man Spätformen der AMD. Zwölf dieser 23 wurden nicht weiter unterteilt, zehn Mal investigierte man ausschließlich die NV-AMD und in einer Studie untersuchte man gesondert die GA. In vier Veröffentlichungen waren Kohorten von früher oder intermediärer AMD einbezogen. In zehn Publikationen war die Studienpopulation gesund und von keiner Krankheit betroffen. Dabei handelte es sich beispielweise um Angehörige von Betroffenen (82,83) oder um Studien, die mit Genexpressionsdaten von gesunden Personen arbeiteten (60,61). In den restlichen sieben Veröffentlichungen war die Kohorte an Krankheiten wie beispielsweise Astigmatismus (84), Glaukom (85) oder Morbus Stargardt (86) erkrankt, jedoch nicht an der AMD.

3 Ergebnisse

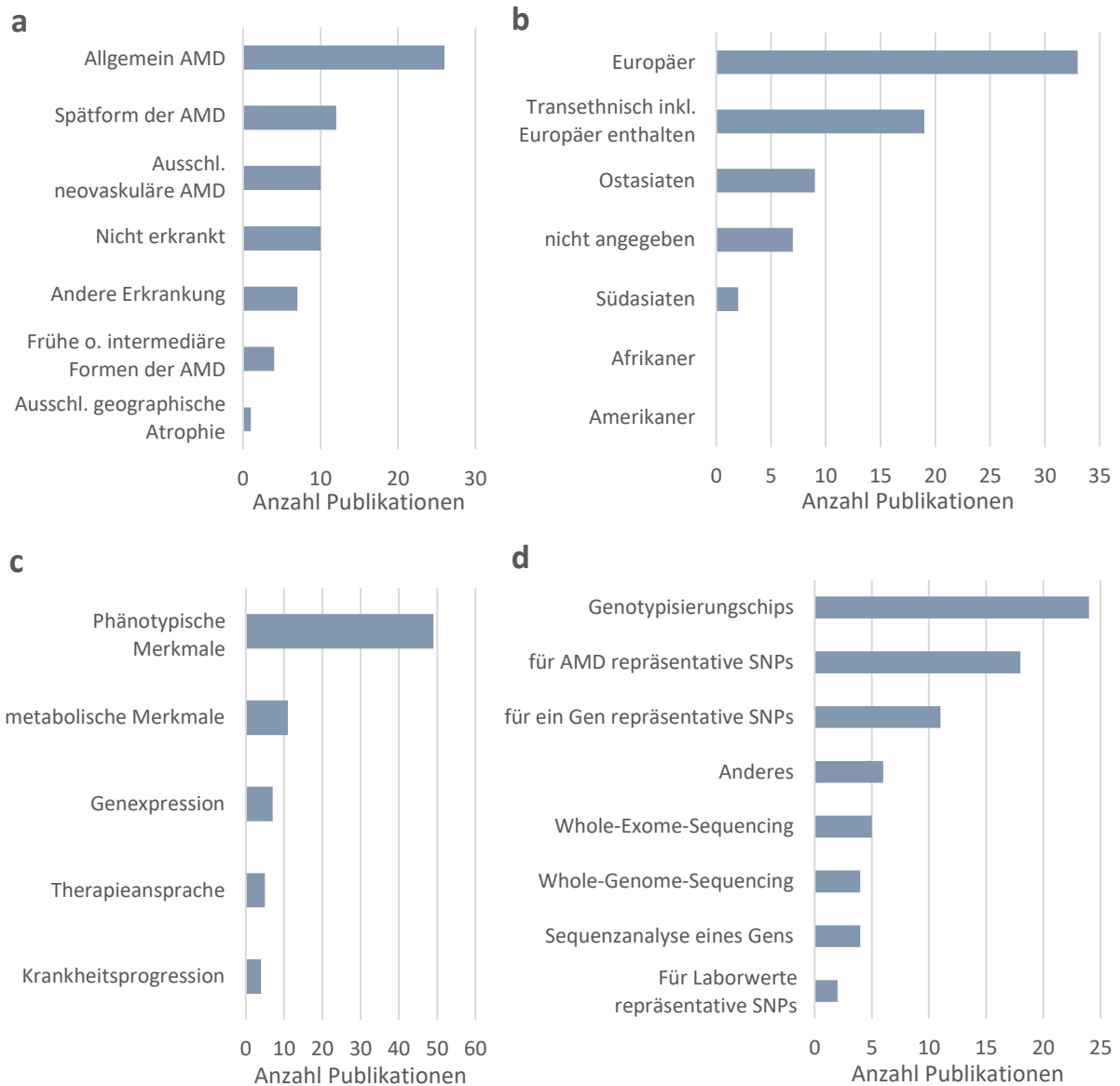


Abbildung 6: Spezifikation der genetischen Assoziationsstudien.

(a) Anzahl an Publikationen, deren Studienpopulation an einem bestimmten Krankheitsstatus erkrankt ist. Die Gruppen sind dabei jeweils eigenständig, so wurden zum Beispiel die Kohorten NV-AMD nicht unter den Spätformen der AMD doppelt eingeteilt. (b) Auftragsung der Anzahl an Publikationen gegen die Ethnizität der untersuchten Studienpopulation. Gruppenbenennung gemäß des 1000-Genom-Projekts (35). (c) Betrachtete Merkmale, die auf Korrelation mit genetischen Markern untersucht wurden, aufgetragen gegen die Anzahl an Publikationen, die mit diesen Merkmalen arbeiteten. (d) Anzahl an Publikationen, die bestimmte Genotypisierungsdaten verwendeten.

Zudem wurden, wie in **Abbildung 6b** dargestellt, die Ethnizitäten der Kohorten der 69 genetischen Assoziationsstudien betrachtet. In 33 Veröffentlichungen wurden europäische Kohorten untersucht. Den zweitgrößten Anteil stellten 19 Publikationen mit einer transethnischen Studienpopulation dar, wobei in all diesen Kohorten Europäer enthalten waren. In elf Studien kamen die Probanden aus dem asiatischen Raum, neun davon aus Ostasien und zwei aus Südasiens. Ausschließlich in

afrikanischen oder amerikanischen Studienpopulationen wurde keine Studie gefunden. Bei sieben Studien war die Herkunft der Probanden nicht zu klären. Bei genauerer Betrachtung der Studiendesigns der Studien mit unterschiedlichen Ethnizitäten fiel auf, dass unter den zehn Studien, welche die NV-AMD näher untersuchten, sieben mit einer südasiatischen Studienpopulation arbeiteten. Da gesamt nur neun Studien eine ostasiatische Kohorte betrachteten, war somit mit sieben Publikationen auch der Großteil dieser neuen Studien zur NV-AMD.

Auch die Merkmale, die auf Korrelation mit genetischen Markern untersucht wurden, wurden genauer betrachtet. In **Abbildung 6c** werden die fünf Gruppen, auf die sich die untersuchten Merkmale der 69 genetischen Assoziationsstudien verteilen, gezeigt. Die größte Gruppe mit 50 Publikationen stellen dabei Studien dar, die nach Korrelation mit phänotypischen Merkmalen suchten. Die Assoziation zwischen genetischen Markern und metabolischen Merkmalen untersuchten mit elf Publikationen am zweitmeisten Studien. Acht der 69 genetischen Assoziationsstudien untersuchten als solche Merkmale Genexpressionsdaten, fünf Studien die Ansprache auf Therapieoptionen und vier Studien die Krankheitsprogression.

Zuletzt wurden bei den genetischen Assoziationsstudien die Art der verwendeten Genotypisierungsdaten investigiert. Eine graphische Darstellung findet sich in **Abbildung 6d**. 31 Studien verwendeten für ihre Analyse nur ausgewählte genotypisierte SNPs. In 18 von diesen 31 Studien waren diese SNPs repräsentativ für bekannte AMD Risiko Loci. In elf der 31 Veröffentlichungen repräsentierten die SNPs ausgewählte Gene und in zwei Studien wurden sie repräsentativ für Veränderungen in Laborwerten verwendet. 13 Studien nutzten in ihrem Ansatz Sequenzierungsmethoden, um genetische Alterationen zu finden. Diese teilen sich auf in vier Studien, in denen man nur ein ausgewähltes Gen sequenzierte, in fünf Studien, die das komplette Exom, und in vier Studien, die das komplette Genom sequenzierten. Den größten Anteil machen mit 24 Studien jedoch die Veröffentlichungen aus, die ihre Daten mittels eines Genotypisierungschips generierten.

Die verwendeten Genotypisierungschips wurden ebenfalls bestimmt (**Abbildung 7**). Für 13 Studien wurde der custom-modified Illumina HumanCoreExome-Chip benutzt. Dies ist der Chip des International Age-related Macular Degeneration Genomics Consortium (IAMDGC), der speziell für die GWAS von Fritsche et al. (2016) (45) designed wurde. Diese 13 Studien trugen entweder zu den Daten dieser GWAS bei

3 Ergebnisse

oder verwendeten deren Datensatz. Der Illumina Omni 2.5M-Chip und der Illumina OmniExpress-Chip wurden in je drei Studien verwendet. Der Affymetrix 50k kam in zwei Veröffentlichungen zum Einsatz. Die restlichen Chips, der Affymetrix 50k-, der Affymetrix HumanExome-, der Illumina 650y-, der Illumina HumanCoreExome-, der Illumina HumanHap 300-, der Illumina Omni 1M, der Illumina Omni 5M, der UK BiLEVE Axiom- und der UK Biobank-Array, wurden jeweils nur in einer Studie eingesetzt.

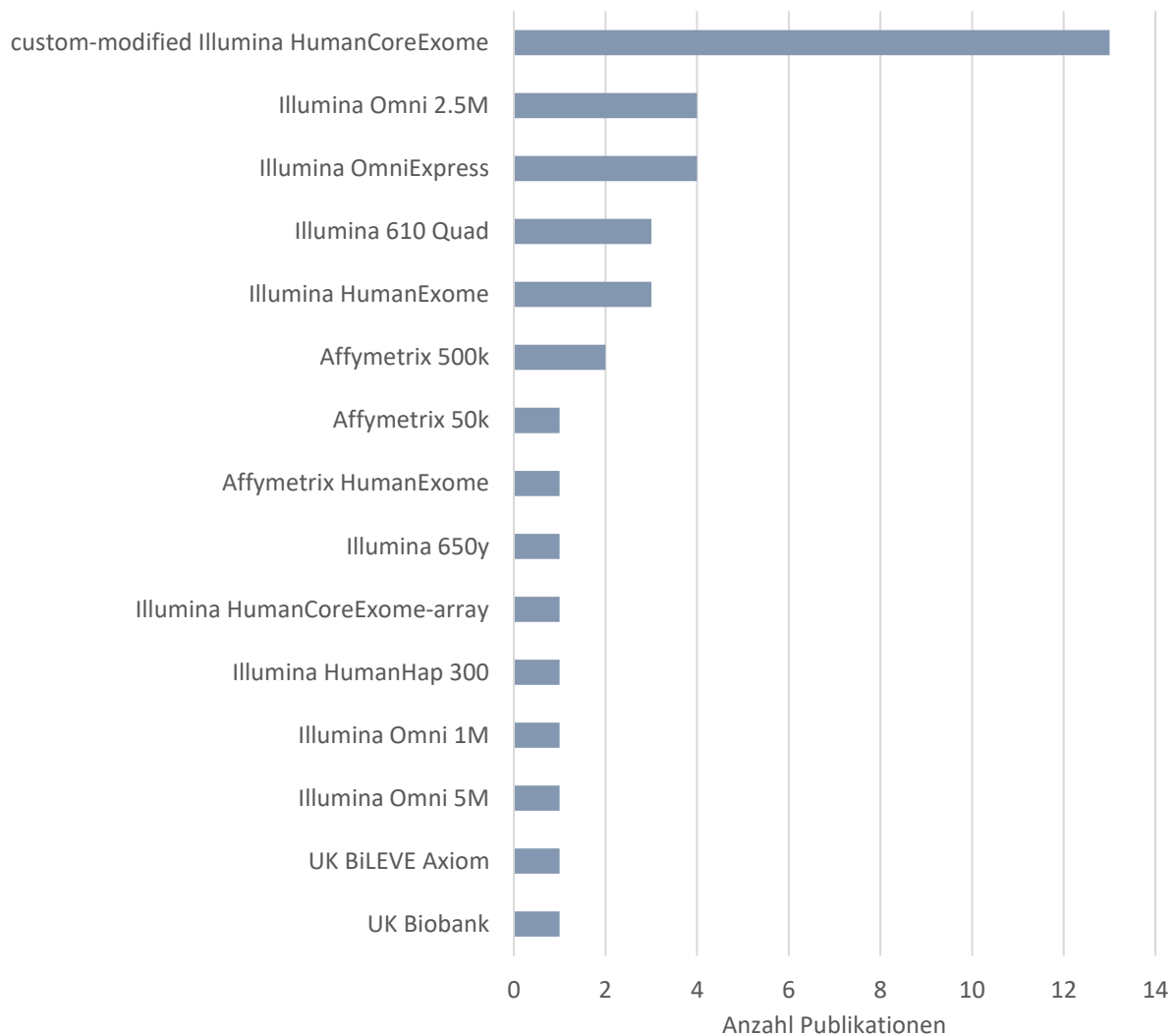


Abbildung 7: Modelle der Genotypisierungschips der genetischen Assoziationsstudien.

Es erfolgte eine genauere Betrachtung der Chip-Modelle der genetischen Assoziationsstudien, die ihre Daten mittels Genotypisierungschip erlangten. „Custom-modified Illumina Human Core Exome“ bezeichnet hierbei den Chip des IAMDGC.

3.1.2.2 Experimentelle Studien

Die 44 experimentellen Studien wurden ebenso wie die genetischen Assoziationsstudien im Rahmen dieser Arbeit weiter unterteilt. Dabei wurden zunächst die verwendeten Modellsysteme betrachtet. **Abbildung 8a** zeigt graphisch das

Ergebnis dieser Kategorisierung. In 20 Studien wurden Versuche anhand von Tiermodellen durchgeführt. Meist wurden dabei Mäuse verwendet (63,67,87–93), zum Teil jedoch auch Ratten (94), Zebrafische (95) und Primaten (68). In 16 Veröffentlichungen wurden Zellversuche unternommen, am häufigsten dabei mit RPE-Zellen (95–103), aber auch mit embryonal-ähnlichen Zellen wie induzierten pluripotenten Stammzellen (104) oder Human Embryonic Kidney (HEK)-Zellen (62,105). In zehn Studien untersuchte man menschliches Spenderaugengewebe. In sieben Studien kamen Bioproben wie Plasmaproben, Glaskörperproben oder Blutproben zum Einsatz. Zwei Studien konnten keiner dieser Gruppen zugeordnet werden.

In **Abbildung 8b** sind die Ziele der 44 experimentellen Studien aufgeführt. In 24 Studien wurden ein Locus oder mehrere Loci genauer untersucht. Dabei sollten deren Effekte auf Stressreaktionen (96,101), Interaktionsverhalten (106,107), funktionelle Veränderungen (62,108) und ähnliches erkundet werden. Elf Studien hatten die Entwicklung und Reevaluation von Therapieoptionen zum Thema. Die Therapien reichten dabei von Faktoren wie Anti-Faktor D (AFD), einem humanisierten Antikörper, der für die Therapie der GA untersucht wurde (109,110), oder complement receptor 2 fragment linked to the inhibitory domain of fH (CR2-fH), einem Inhibitor des alternativen Komplement-Aktivierungswegs zur Behandlung der NV-AMD (88), über thermale Stimulation der Netzhaut (89) bis hin zu diätetischen Maßnahmen (111) und Mikrobiomveränderungen (112). Zehn Studien betrachteten metabolische Merkmale wie Stoffwechselwege (103,113) und Membranpermeabilitäten (114,115). Neun Studien forschten an der Antwort und Reaktion auf Stressoren, wie Hypoxie (67), Verletzungen (116) oder oxidativen (96) bzw. inflammatorischen Stress (101). In sechs Studien wurde die Genexpression näher betrachtet. Drei Studien beschäftigten sich mit der Suche nach neuen Biomarkern. Lediglich eine Studie konnte keinem dieser Ziele zugeordnet werden, Loeven et al. forschten an der Etablierung einer neuen Zelllinie (72).

3 Ergebnisse

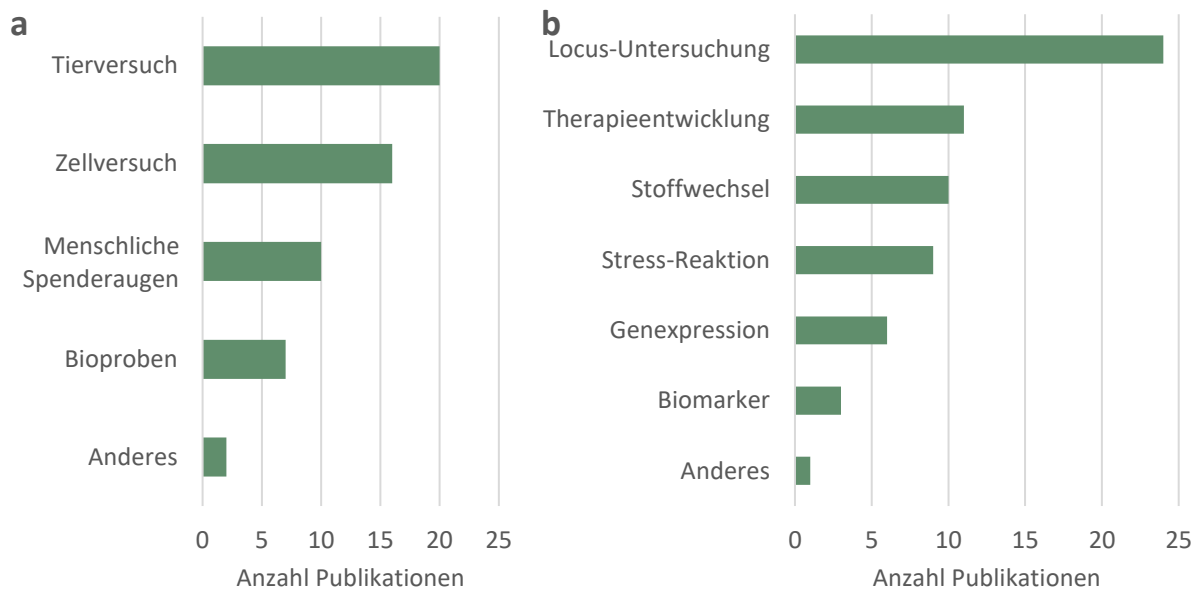


Abbildung 8: Genauere Spezifikation der experimentellen Studien.

(a) Anzahl an Publikationen, die ein bestimmtes Modellsystem verwendet haben. Unter „Anderes“ finden sich Arbeiten, deren Modellsystem sich nicht in einer der anderen vier Kategorien eingruppiert ließ. (b) Anzahl an Publikationen und deren verfolgte Ziele. Die Namen der Kategorien bezeichnen jeweils das Gebiet, in dem geforscht wurde. Die Arbeiten unter „Anderes“ konnten keinem dieser Ziele zugeordnet werden.

3.1.2.3 Reviews, Kommentare und redaktionelles Material

Insgesamt 66 Übersichtsarbeiten wurden, wie in **Abbildung 9** dargestellt, näher bezüglich der betrachteten Themengebiete untersucht. Dabei wurde in 31 Arbeiten die AMD Pathogenese näher beleuchtet. 13 Veröffentlichungen hatten definierte Ansätze/Methodiken zum Thema und zwölf Arbeiten befassten sich näher mit Therapieoptionen. Elf Publikationen behandelten genetische Aspekte. Vier Veröffentlichungen wurden zu epidemiologischen Themen publiziert. Nur eine Arbeit behandelte keines der oben genannten Themengebiete, sondern resümierte die sogenannte Rotterdam-Studie (117).

Bei der thematischen Einordnung der Publikationen fiel auf, dass einige der Arbeiten die AMD entweder gar nicht oder nicht direkt behandeln. Deswegen erfolgte eine weitere Unterteilung anhand der gegebenenfalls betrachteten Krankheiten. Während 35 Arbeiten die AMD behandelten, wurde in 12 Veröffentlichungen andere Augenerkrankungen beschrieben. Zwei Arbeiten hatten komplexe Erkrankungen zum Thema während zwei Publikationen weder komplexe Erkrankungen noch Augenerkrankungen behandelten. Und zuletzt beziehen sich 15 Arbeiten auf keine

Erkrankungen sondern generell auf andere Themengebiete wie zum Beispiel Sequenzierungstechniken (118,119) oder Stoffwechselfaktoren (120,121).

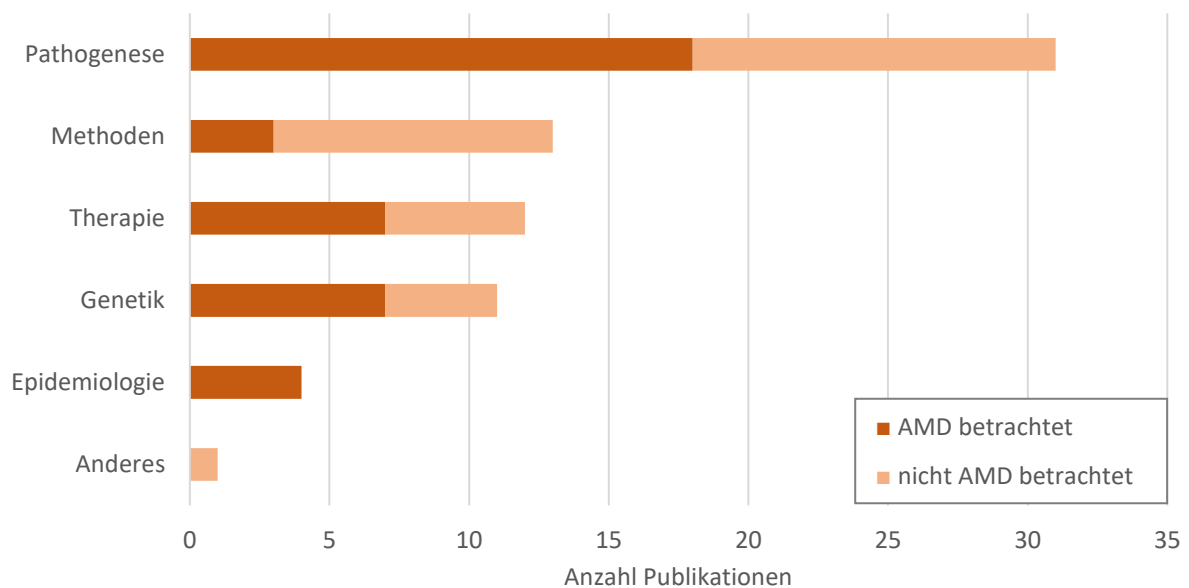


Abbildung 9: Genauere Spezifikation der Reviews, Kommentare und des redaktionellen Materials.

Aufschlüsselung der betrachteten Themengebiete der Arbeiten. Die dunkleren Balkenbereiche zeigen dabei die Arbeiten, die die AMD betrachteten. Die helleren Balkenbereiche beschreiben Arbeiten, die andere Augenerkrankungen, komplexe Erkrankungen oder generell andere Themengebiete behandelten.

Im nächsten Schritt wurde die Verteilung der Themengebiete für die 35 AMD betreffenden Arbeiten spezifiziert. In **Abbildung 9** sind diese 35 Arbeiten durch einen dunkleren Farbton hervorgehoben. Dabei waren als Auffälligkeiten ein vergrößerter Anteil epidemiologischer Studien und ein verkleinerter Anteil methodischer Arbeiten zu verzeichnen.

3.1.2.4 Andere Studien zur AMD oder AMD-verwandten Themen

Sieben Arbeiten ließen sich weder genetischen Assoziationsstudien, noch experimentellen Studien, noch Übersichtsarbeiten zuordnen. Es war aber dennoch ein Bezug zur AMD gegeben. Drei dieser schwer zuordenbaren Studien befassten sich mit Phänotypen. Diese reevaluierten Daten aus optischen Kohärenztomographien nach verschiedenen Gesichtspunkten (122), entwickelten einen Algorithmus zur automatischen Klassifikation dieser Daten (123), oder untersuchten den Zusammenhang von phänotypischen Faktoren und epidemiologischen Faktoren (124). In weiteren drei Studien zu AMD-verwandten Themen wurde die Progression näher betrachtet. Dabei wurde einerseits der Zusammenhang von phänotypischen

Merkmale mit dem Fortschreiten der Erkrankung beleuchtet (125,126), andererseits wurde aber auch ein Fragebogen entwickelt, anhand dessen sich die Progression abschätzen lassen soll (127). In einer Arbeit wurden zudem Ophthalmologen zu ihrem Kenntnisstand zur Genetik der AMD befragt (128).

3.1.3 Speziell betrachtete Loci der Zitationen

Um zu evaluieren, ob und in welchem Ausmaß AMD-assoziierten Loci Beachtung in der Forschung finden, wurde zu jeder Publikation notiert, ob diese einen ausgewählten Locus im Speziellen untersuchte. Diese Loci wurden anschließend mit den 34 von Fritsche et al. (2016) gefundenen Loci (45) abgeglichen. Die 34 Loci wurden zudem danach unterteilt, ob sie zu den 16 im Jahre 2016 neu gefundenen Loci oder zu den 18 bereits aus der GWAS-Studie von 2013 bekannten Loci gehören (**Abbildung 10**). Am häufigsten investigiert wurde mit 14 Studien der Locus *CFH*. Danach kommen mit je sechs Studien die Loci Complement C3 (*C3*) und Age-Related Maculopathy Susceptibility 2/HtrA Serine Peptidase 1 (*ARMS2/HTRA1*). Mit fünf Untersuchungen auf dem vierten Platz liegt der Locus Complement C2/Complement Factor B/Ski2 Like RNA Helicase (*C2/CFB/SKIV2L*). Von den 18 schon vor der GWAS bekannten Loci wurden zudem neun weitere Loci untersucht. Unter den 16 neu gefundenen Loci wurden lediglich Paired Immunoglobulin Like Type 2 Receptor Beta/Paired Immunoglobulin Like Type 2 Receptor Alpha (*PILRB/PILRA*) und ATP Binding Cassette Subfamily A Member 1 (*ABCA1*) in je zwei Publikationen untersucht. Insgesamt wurden 20 der 34 aktuell bekannten Loci nach Fritsche et al. (2016) (45) bis heute nicht untersucht. Betrachtet man nun weitergehend, wann diese Loci erstmals als assoziiert mit der AMD beschrieben wurden, so fällt auf, dass fünf der 18 schon vor 2016 bekannten Loci bis heute nicht untersucht wurden.

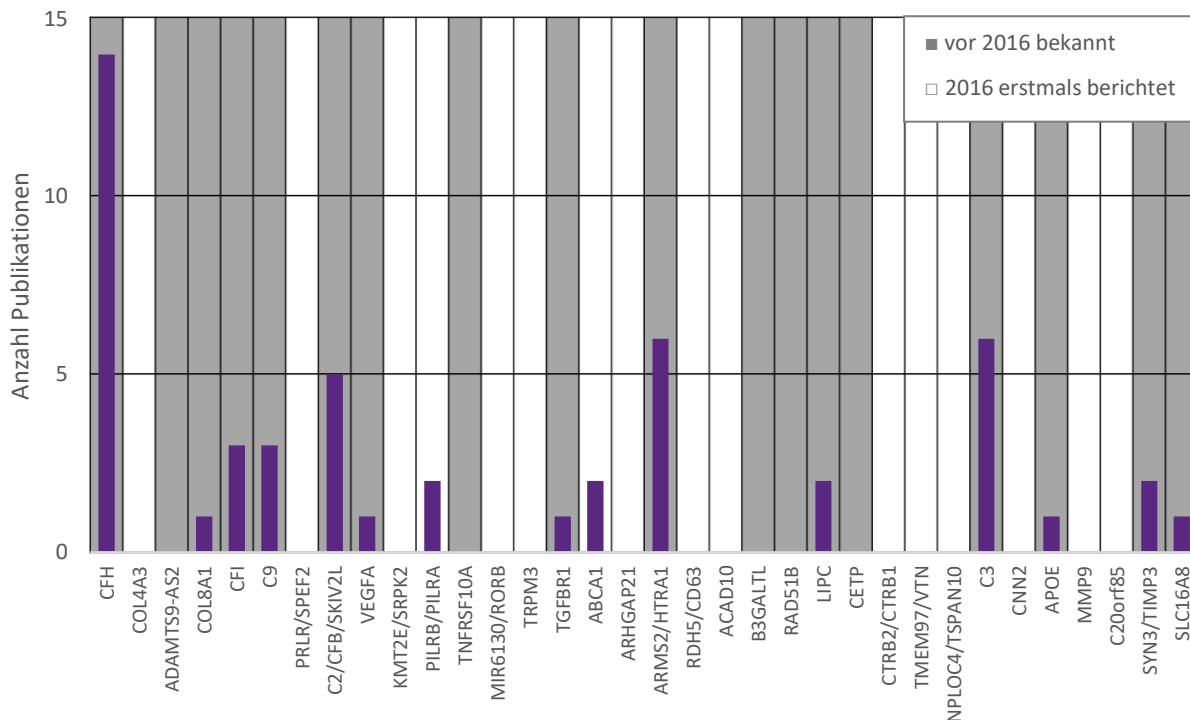


Abbildung 10: betrachtete Loci der Fritsche et al. (2016) (45) zitierenden Publikationen.

Anzahl an Publikationen, die die GWAS von Fritsche et al. (2016) zitierten und einen bestimmten Locus oder bestimmte ausgewählte Loci im Speziellen untersuchten. Die grau hinterlegten Abschnitte bezeichnen hierbei die schon vor der GWAS aus dem Jahre 2016 (45) bekannten Loci. Die weiß hinterlegten Bereiche beschreiben die 2016 erstmals mit genomweiter Signifikanz gefundenen Loci (45).

3.2 Vergleichende Analyse – Zitationen von Fritsche et al. (2013) vs. Zitationen von Fritsche et al. (2016)

3.2.1 Literaturrecherche

Um zu untersuchen, ob die Loci, die schon vor 2016 bekannt waren, jedoch noch nicht untersucht wurden, auch vorher noch nicht näher beleuchtet wurden, erfolgte im nächsten Schritt ein weiterer Blick in die Vergangenheit. Als geeigneter Ausgangspunkt dafür erschien die GWAS von Fritsche et al. aus dem Jahr 2013 (44). Diese repräsentiert die aktuellste GWAS vor 2016. Somit können zwei gleich lange Zeitabschnitte zu je drei Jahren verglichen werden.

Analog zur vorherigen Literaturrecherche wurden auch hier mittels der Suche nach zitierenden Referenzen im WoS alle Publikationen ermittelt, die die GWAS von 2013 zitieren. Diese Suche ergab 394 Treffer. Hierbei wurden zunächst die Arbeiten ermittelt, die sowohl die GWAS aus dem Jahr 2013 (44) als auch die GWAS aus dem Jahr 2016 (45) zitieren, was sich auf 78 Arbeiten belief und zu deren Ausschluss aus der weiteren Betrachtung führte. Unter den übrigen 316 Arbeiten wurden durch einen

Filter 73 Reviews und redaktionelles Material ausgeschlossen. Somit blieben 243 Arbeiten zur weiteren händischen Analyse übrig.

3.2.2 Studientypen

Die insgesamt 314 relevanten Arbeiten, die die GWAS von 2013 zitieren, wurden nur anhand der Zusammenfassung oder mittels Filter analysiert. Bei den insgesamt 238 Zitationen von Fritsche et al. (2016) (45) wurden nun auch die Arbeiten ohne verfügbaren Volltext einbezogen und analog zu den Zitationen von Fritsche et al. (2013) (44) mittels der Zusammenfassung analysiert.

Zunächst erfolgte auch unter den Zitationen der GWAS von 2013 (44) eine Einteilung nach Studientypen. Anschließend wurden die Zitationen von Fritsche et al. (2013) (44) bzw. 2016 (45) diesbezüglich verglichen. Insgesamt ergibt sich dabei in der Verteilung ein sehr ähnliches Bild wie bereits bei der Analyse der Zitationen der GWAS von 2016 (45), wie in **Abbildung 11** ersichtlich. Der größte relative Unterschied mit einer Zunahme um 4% ist unter den nicht zuordenbaren Studien festzustellen. Unter den übrigen Gruppen waren lediglich kleinere Verschiebungen mit 1-3% zu beobachten.

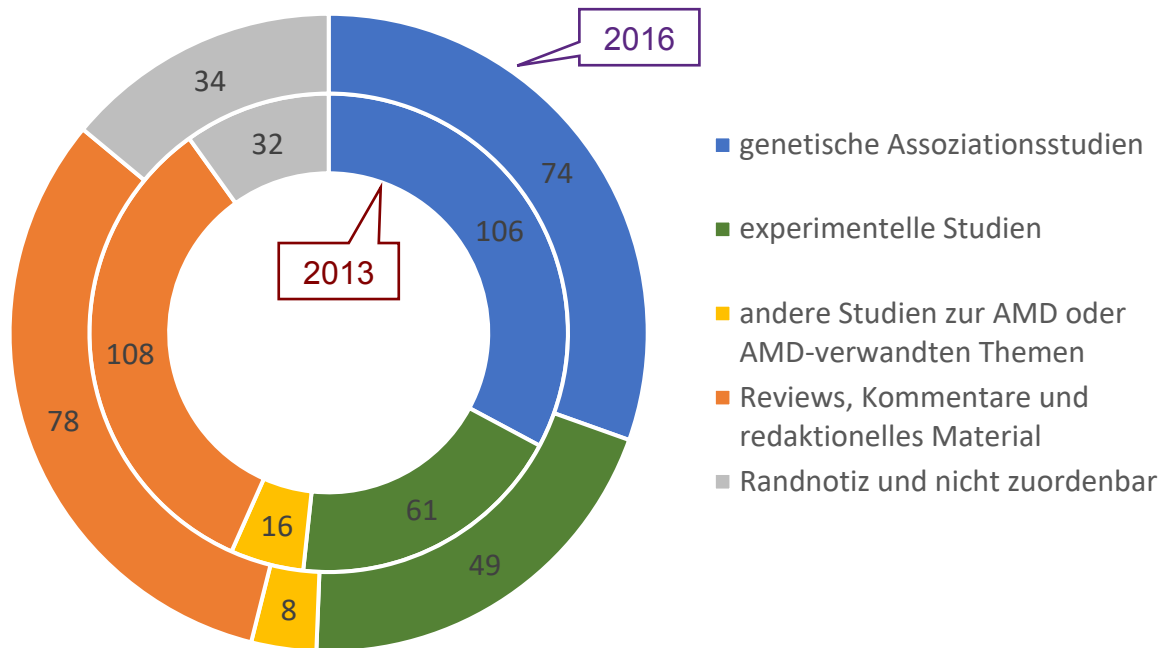


Abbildung 11: Studientypen 2013 und 2016 im Vergleich.

Einteilung der Studien nach Studientypen der GWAS von 2016 (45) (außen) im Vergleich zur GWAS von 2013 (44) (innen). Publikationen ohne freien Volltext, die Fritsche et al. (2016) (45) zitierten wurden hierbei in die weiteren Analysen eingeschlossen und in Studientypen anhand ihrer Zusammenfassung eingeteilt. Unter „genetische Assoziationsstudien“ wurden Studien subsumiert, die die Korrelation zwischen verschiedenen Merkmalen und genetischen Markern näher betrachten. Bei den „experimentellen Studien“ finden sich Arbeiten, die einen experimentellen Ansatz verfolgten. Unter „andere Studien zur AMD oder AMD-verwandten Themen“ wurden Arbeiten eingruppiert, falls ein Bezug zur AMD erkennbar war, es sich jedoch weder um eine genetische Assoziationsstudie noch um eine experimentelle Studie handelte. In der Kategorie „Reviews, Kommentare und redaktionelles Material“ finden sich Übersichtsarbeiten. Unter „Randnotiz und nicht zuordenbar“ finden sich Studien, die die GWAS nur in einer Randnotiz erwähnen oder nicht zuordenbar waren. Falls eine Publikation zwei Studientypen beinhaltet, wurde diese Veröffentlichung beiden Kategorien zugeordnet. Die Zahlen innerhalb der Anteile bezeichnen die Zahl an Publikationen, in den jeweiligen Ansatz verfolgten.

Zudem folgte eine Untereinteilung der genetischen Assoziationsstudien und experimentellen Studien analog zu 2.3.2 bzw. 2.3.3, soweit sich die Informationen aus der Zusammenfassung extrahieren ließen. Bei den experimentellen Studien war das sowohl für die Modellsysteme als auch für die Studienziele möglich. Im Fall der genetischen Assoziationsstudien konnte dies lediglich für die auf Korrelation untersuchten Merkmale und die verwendeten Genotypisierungsdaten erfolgen. Die Studienkohorten mit Ethnizität und Krankheitsstatus wurden meist nicht oder nur unzureichend in der Zusammenfassung erklärt.

3.2.3 *Genetische Assoziationsstudien*

Zunächst wurde die Entwicklung der Merkmale, die auf Korrelation mit genetischen Markern untersucht wurden, näher betrachtet (**Abbildung 12a**). Zusammenfassend lassen sich hier keine größeren Veränderungen im Vergleich zur Verteilung unter den Zitationen der GWAS von 2016 (45) feststellen. Lediglich ein leichter Trend weg von allgemeinen phänotypischen Betrachtungen hin zu spezielleren Betrachtungen wie Stoffwechselfaktoren oder Genexpression ist zu verzeichnen. Der Anteil der Versuchsansätze, die die Genexpression auf Assoziationen untersuchten, nahm dabei um 4% zu, bei den Versuchsansätzen, die metabolische Merkmale auf Assoziationen untersuchten, war eine Zunahme um 10% zu verzeichnen. Der Anteil der Ansätze, die sich mit der Abhängigkeit der Therapieansprache von der Genetik beschäftigten, blieb konstant. Die Zahl an Versuchsansätzen zur Krankheitsprogression und zu phänotypischen Merkmalen nahm um 2% bzw. 12% ab.

Auch bei den verwendeten Genotypisierungsdaten wurde die zeitliche Entwicklung investigiert. Dabei sind zwei große Veränderungen aufgefallen, welche in **Abbildung 12b** zu sehen sind. Einerseits nahm die Anzahl an Versuchsansätzen, bei denen nur wenige repräsentative SNPs pro Gen genotypisierten, um einen Anteil von 20% ab. Im Gegenzug nahm die Anzahl der Ansätze, die einen Genotypisierungschip verwendeten um 19% zu, von etwa einem Neuntel der Zitationen der GWAS von 2013 (44) auf fast ein Drittel der Ansätze der genetischen Assoziationsstudien, die Fritsche et al. (2016) (45) zitieren. Auch bei den Versuchsansätzen, die das komplette Genom sequenzierten, wurde ein starker Zuwachs festgestellt. Der Anteil hat sich mit einer Zunahme von 2% auf 5% mehr als verdoppelt, wenn auch die absolute Anzahl weiterhin gering ist.

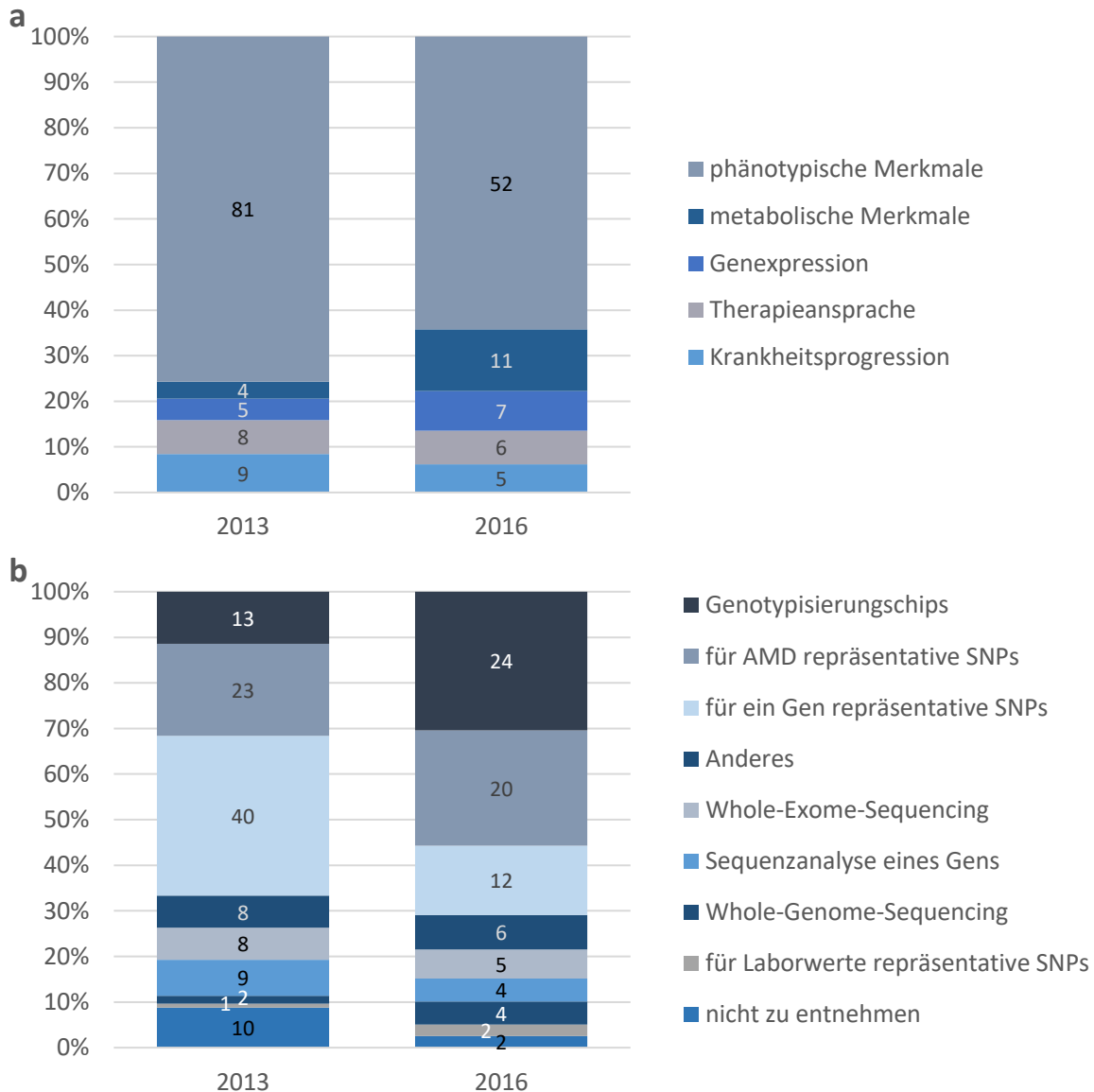


Abbildung 12: Zeitlicher Trend der genetischen Assoziationsstudien.

(a) Vergleich der betrachteten Merkmale, die in den genetischen Assoziationsstudien auf Korrelation mit genetischen Markern untersucht wurden, die die GWAS von 2013 (links) bzw. 2016 (rechts) zitiert haben. (b) Vergleich der Genotypisierungsdaten der genetischen Assoziationsstudien, die die GWAS von 2013 (links) bzw. 2016 (rechts) betrachtet haben. Absolute Zahl an Publikationen sind bei (a) und (b) in den Balkenteilen angegeben. 100% bezeichnet je alle Versuchsansätze. Da einige Studien mehr als einen Ansatz verfolgten, sind diese 100% mehr als die Gesamtanzahl an genetischen Assoziationsstudien.

3.2.4 Experimentelle Studien

Auch bei den experimentellen Studien erfolgte eine Betrachtung der zeitlichen Entwicklung. Dabei wurde zunächst die zeitliche Entwicklung der Modellsysteme der 61 experimentellen Studien, welche die GWAS aus dem Jahr 2013 (44) zitierten, bzw. der 49 Arbeiten, welche Fritsche et al. (2016) (45) zitierten, begutachtet. Wie in **Abbildung 13a** ersichtlich, wurden hier keine großen Entwicklungen zugunsten

3 Ergebnisse

bestimmter Modellsysteme festgestellt. Die größte Zunahme um 6% gab es unter den Tierversuchen. Die Versuchsansätze mit Bioproben verzeichneten einen halb so großen Zuwachs. Bei den Versuchen, die mit Zelllinien oder menschlichem Spenderaugengewebe arbeiteten, wurde keine relative Veränderung zwischen den untersuchten Zeiträumen festgestellt. Die Abnahme der Versuchsansätze, die in keines der Modellsysteme einzuteilen waren, machte mit 9% die größte Veränderung aus.

Ebenso wurden die experimentellen Studien anhand der Fragestellung eingeteilt und die Zitationen der GWAS von 2013 (44) und 2016 (45) miteinander verglichen (**Abbildung 13b**). Auch hier konnte kein großer Wandel gefunden werden. Die größte Veränderung zeigte sich mit einer Abnahme um 8% bei den Studien, die Stoffwechselwege näher untersuchten. Der Anteil der Arbeiten, die an der Reaktion von Stressoren forschten, nahm im Gegenzug um 5% zu. Bei der Biomarker-, Therapie- und Locus-Forschung konnten lediglich Schwankungen im Bereich von 1-2% gesehen werden.



Abbildung 13: Zeitlicher Trend der experimentellen Studien.

(a) Vergleich der Modellsysteme, die in den experimentellen Studien verwendet wurden, die die GWAS von 2013 (links) bzw. 2016 (rechts) zitiert haben. (b) Vergleich der verfolgten Ziele und Themen der experimentellen Studien, die die GWAS von 2013 (links) bzw. von 2016 (rechts) zitieren. Absolute Zahl an Publikationen sind bei (a) und (b) in den Balkenteilen angegeben. 100% bezeichnet je alle Versuchsansätze. Da einige Studien mehr als einen Ansatz verfolgten, sind dies mehr als die Gesamtanzahl an genetischen Assoziationsstudien.

3.2.5 Speziell betrachtete Loci der Zitationen

Wie schon bei den Zitationen von Fritsche et al. (2016) (45), wurden die von den Zitationen von Fritsche et al. (2013) (44) im Speziellen analysierten Loci betrachtet. 16 der 18 schon vor 2016 bekannten Loci wurden dabei untersucht. Mit *ABCA1* wurde aber auch ein Locus investigiert, bevor er 2016 als genomweit signifikant galt. Die am häufigsten untersuchten Loci sind ähnlich zu 2016 der *CFH* Locus mit 21

3 Ergebnisse

Untersuchungen, der *ARMS2/HTRA1* Locus mit ebenfalls 21 Investigationen, der *C3* Locus mit sieben Untersuchungen und der *C2/CFB/SKIV2L* Locus mit sechs Untersuchungen. Zusätzlich wurde der Locus Vascular Endothelial Growth Factor A (*VEGFA*) sechsmal genauer untersucht. Dieser Locus wurde unter den Zitationen von Fritsche et al. (2013) (45) nur einmal investigiert (**Abbildung 14**).

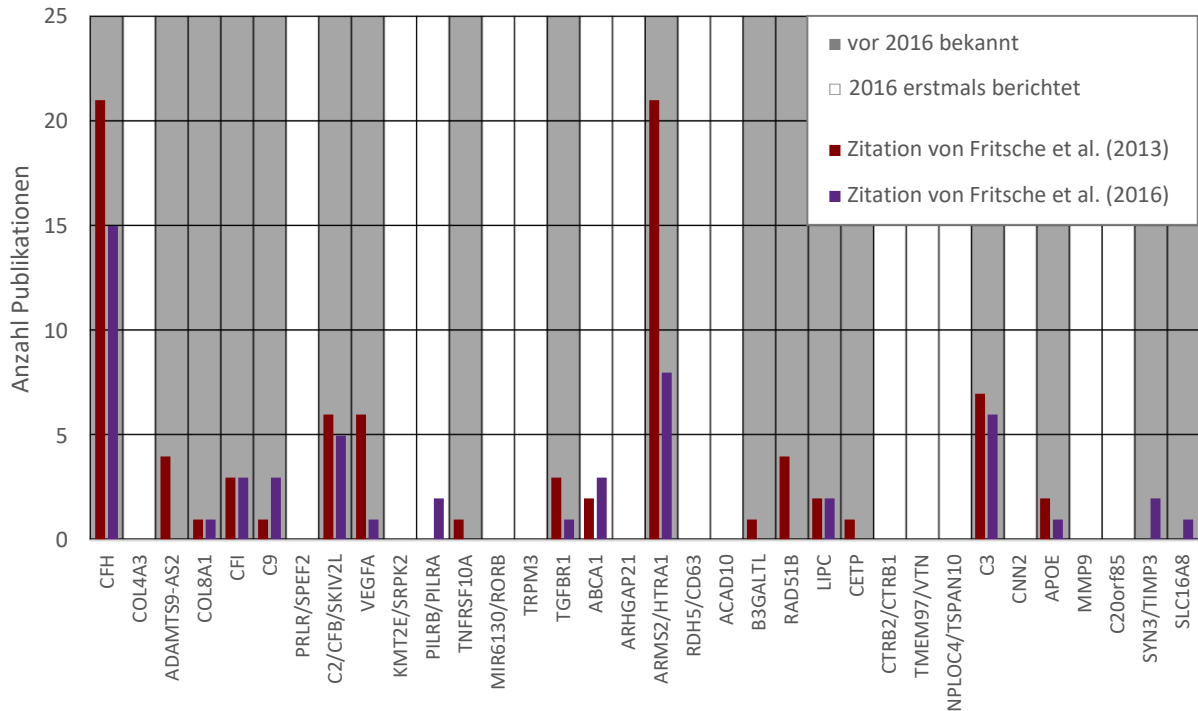


Abbildung 14: Speziell betrachtete Loci im Vergleich.

Anzahl an Publikationen, die die GWAS von Fritsche et al. (2013) (dunkelrot) bzw. die GWAS von Fritsche et al. (2016) (violett) zitierten und einen bestimmten Locus oder bestimmte ausgewählte Loci im Speziellen untersuchten. Die grau hinterlegten Bereiche bezeichnen hierbei die schon vor der GWAS aus dem Jahr 2016 (45) bekannten Loci. Die weiß hinterlegten Bereiche beschreiben die bei der GWAS von 2016 (45) erstmals mit genomweiter Signifikanz gefundenen Loci.

Betrachtet man nun die speziellen Locus-Untersuchungen der Zitationen GWAS aus dem Jahr 2013 (44) und 2016 (45) kombiniert, so wurden gesamt zwanzig Loci näher untersucht. Schlüsselt man diese zwanzig Loci danach auf, ob sie 2016 erstmals die Schwelle für genomweite Signifikanz unterschritten, so fällt auf, dass alle 18 vor 2016 bekannten Loci bereits untersucht wurden. Unter den 16 erstmals genomweit signifikanten Loci dagegen wurden unter den Zitationen von Fritsche et al. (2013) (44) und (2016) (45) zusammengefasst lediglich die Loci *PILRA/PILRB* und *ABCA1* näher investigiert. 14 Loci wurden weder unter den Zitationen von Fritsche et al. (2013) (44) noch unter den Zitationen von Fritsche et al. (2016) (45) näher untersucht.

3.3 Weiterführende Analyse

3.3.1 Vergleich der Odds-Ratios

Um eine mögliche Begründung für die Auswahl an untersuchten Loci zu finden, wurde die Korrelation der Loci mit ihren Effektstärke untersucht. Zunächst wurden die Odds-Ratios betrachtet, um zu überprüfen, ob die häufig untersuchten Loci mit einem im gleichen Maße erhöhten Krankheitsrisiko vergesellschaftet sind. Hierfür wurden die Odds-Ratios der Loci aus der GWAS von Fritsche et al. aus dem Jahr 2016 extrahiert und mit den Anzahlen an Veröffentlichungen, die zu den verschiedenen Loci publiziert wurden, abgeglichen und in **Abbildung 15** gegeneinander aufgetragen. Dazu wurde eine lineare Regression zwischen den beiden Variablen berechnet. Dabei ergibt sich ein Bestimmtheitsmaß von $R^2 = 0,55$, es ist also eine Korrelation erkennbar. Als prominenteste Wertepaare ergeben sich dabei *CFH* mit einer Odds-Ratio von 1,96 und 36 Publikationen, *ARMS2/HTRA1* mit der Odds-Ratio von 2,93 und 29 Publikationen, *C3* mit einer Odds-Ratio von 1,47 und 13 Publikationen und *C2/CFB/SKIV2L* mit einer Odds-Ratio von 1,96 und zehn Publikationen. Einige Wertepaare zeigten jedoch keine Korrelation, es war nur einer der beiden Werte herausstechend, also eine hohe Odds-Ratio bei einer geringen Anzahl an Publikationen zu diesem Locus und umgekehrt, so beispielsweise beim Locus Collagen Type VIII Alpha 1 Chain (*COL8A1*) mit einer hohen Odds-Ratio von 1,85, aber nur einer zugehörigen Publikation. Andersherum verhält es sich bei Complement Faktor I (*CFI*) oder *VEGFA*. Diese haben eine relativ niedrige Odds-Ratio von nur 1,15, es wurden aber je sechs Publikationen zu den Loci veröffentlicht. Im nächsten Schritt wurde in einer Sensitivitätsanalyse geprüft, ob die Korrelation vornehmlich von den vier prominenten Loci *CFH*, *ARMS2/HTRA1*, *C3* und *C2/CFB/SKIV2L* getrieben wird. Dazu wurden diese vier Loci ausgeschlossen und eine lineare Regression nur anhand der restlichen 30 Loci berechnet. Dabei ergibt sich ein Bestimmtheitsmaß von $R^2 = 0,0013$. Es ist also keine nennenswerte Korrelation mehr vorhanden und das Bestimmtheitsmaß vor der Sensitivitätsanalyse wurde maßgeblich von den vier Loci *CFH*, *ARMS2/HTRA1*, *C3* und *C2/CFB/SKIV2L* getrieben.

3 Ergebnisse

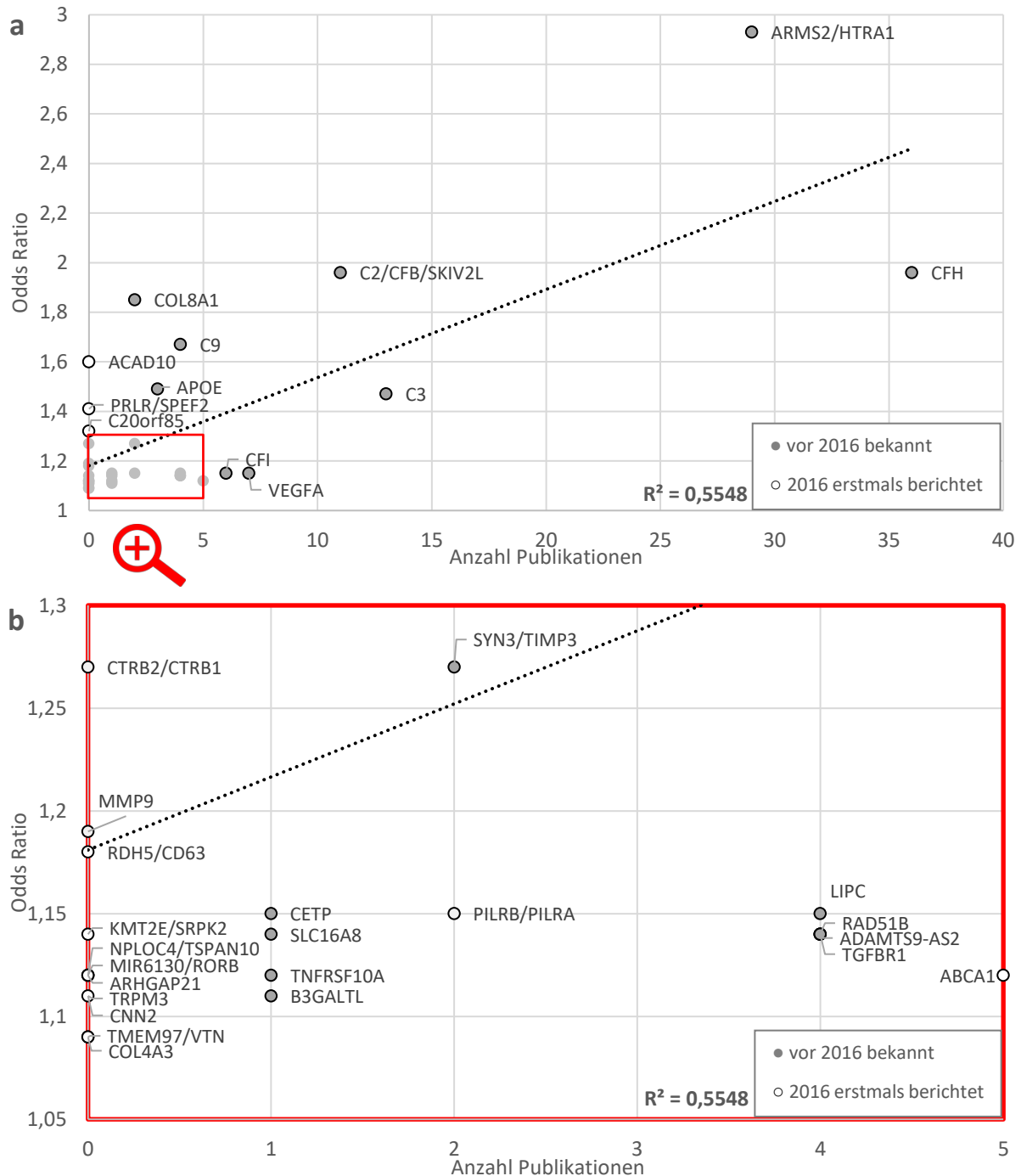


Abbildung 15: Auftragung der Odds-Ratios gegen die Anzahl an Publikationen für jeden Locus.

(a) Jeder Punkt repräsentiert einen der 34 Loci aus Fritsche et al. (2016) (45) mit der Anzahl an Publikationen zu ihm und seine Odds-Ratio nach vollständiger konditionierter Analyse. Falls in einem Locus mehr als ein Signal enthalten ist, wurde die Odds-Ratio des Signals mit dem kleinsten p-Wert ausgewählt. Graue Füllung der Punkte symbolisiert, dass dieser Locus schon vor der GWAS von Fritsche et al. (2016) (45) als genomweit signifikant mit der AMD assoziiert galt. Weiße Füllung bedeutet, dass dieser Locus in der GWAS von 2016 das erste Mal berichtet wurde. Graue Punkte ohne Umrahmung werden in (b) näher erläutert. Die schwarz gepunktete Linie zeigt die Regressionsgerade mit einem Bestimmtheitsmaß von $R^2 = 0,55$

(b) Vergrößerte Darstellung des in (a) durch einen roten Kasten markierten Bereichs von einer Odds-Ratio von 1,05 bis 1,3 und von 0 bis 5 Publikationen.

3.3.2 Genauere Betrachtung eines Locus

Im letzten Teil dieser Studie wurde ein einzelner Locus ausgewählt und näher betrachtet. Dies sollte einerseits zu mehr Aufschluss über diesen Locus führen, andererseits aber auch der Validierung der angewandten Recherchemethode dienen. Als passender Locus dafür erschien *ACAD10* auf Chromosom 12, der 19 Gene enthält. Dieser wurde noch nicht untersucht, obwohl er die sechsthöchste Odds-Ratio unter allen 34 Loci aufweist und zugleich die höchste Odds-Ratio unter den nicht untersuchten Loci, wie aus **Abbildung 15a** zu entnehmen ist.

Um nach bekannter Evidenz für einen Zusammenhang dieses Locus mit der AMD zu suchen, wurde in PubMed nach Überschneidungen zwischen einem oder mehreren der 19 enthaltenen Gene und der AMD gesucht. Diese Suche ergab fünf Veröffentlichungen. Die frühesten drei Publikationen wurden dabei alle von einem Labor zwischen August 2007 und August 2008 veröffentlicht und untersuchten das enthaltene Gen Endoplasmic reticulum protein 29 (*ERp29*) in einem Mausmodell (129–131). Die nächste gefundene Studie wurde 7 Jahre später im Oktober 2015 publiziert und arbeitete erneut mit genmanipulierten Mausmodellen (132). Die neueste Studie stammt vom Juli 2019. Jedoch ist hierzu kein Volltext zugänglich (133).

4 Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit sollten die wissenschaftlichen Aktivitäten zur aktuellen Forschung der AMD-Pathogenese auf der Grundlage zweier multizentrischer Studien zu den genetischen Grundlagen der Erkrankung zusammengefasst und analysiert werden. Dazu war zunächst ein Rechercheansatz zu definieren, der ein möglichst umfassendes Bild der gegenwärtigen Situation erlaubt und somit alle relevanten wissenschaftlichen Arbeiten einschließt.

Gängige Suchstrategien vergleichbarer systematischer Literaturarbeiten nutzen Medical Subject Heading (MeSH)-Begriffe (134–140), eine freie Textwortsuche (141–147) oder eine Kombination daraus (148–153). MeSH-Begriffe bezeichnen dabei ein polyhierarchisch aufgebautes, kontrolliertes Vokabular, durch das Artikel in der PubMed-Datenbank vom Personal der National Library of Medicine (NLM) händisch verschlagwortet werden (154,155). Durch diese Vorsortierung der Artikel ist eine einfache Suche ohne eine zusätzliche Komplexität aufgrund verschiedener Schreibweisen eines Begriffes möglich. Als Nachteile erweisen sich jedoch eine immer wieder auftretende Subjektivität und die Verzögerung der Einteilung in die MeSH-Begriffe (154,155). Als Alternative bietet sich die freie Textwortsuche an, bei der alle Artikel objektiv direkt ab Veröffentlichung gefunden werden können. Eine Schwierigkeit hierbei ist jedoch die Aufgabe unterschiedliche Schreibweisen und Abkürzungen anzuwenden. Dabei soll die Suche nicht zu stark eingeschränkt, aber auch nicht zu breit angelegt sein (154,156,157). Auch durch eine Kombination der beiden genannten Suchstrategien lassen sich die Nachteile nicht gänzlich umgehen. Deswegen wurde in der hier vorliegenden Arbeit ein alternativer Rechercheansatz entwickelt. Als Ausgangspunkt wurde die GWAS von Fritsche et al. (2016) (45) gewählt, unter der Annahme dass der größte Teil der genetischen Forschung zur AMD seinen Ausgang auf Grundlage von Daten und Erkenntnissen dieser seminalen und stark beachteten Studie nimmt. Somit sollten die Zitationen bezugnehmend auf diese Studie die Forschung zur AMD ausreichend gut abbilden.

Probleme mit verschiedenen Schreibweisen oder einer subjektiven verzögerten Verschlagwortung sollte es bei diesem Ansatz nicht geben. Dennoch weist auch diese Methode Schwachpunkte auf, denn relevante Arbeiten, welche die Ausgangs-GWAS nicht zitiert haben, bleiben unerfasst. So würde man beispielsweise davon ausgehen, dass alle nach 2016 publizierten Arbeiten die zu diesem Zeitpunkt aktuellste GWAS

zitieren, wenn sie sich auf genetische Folgearbeiten zur AMD beziehen. Unter den Zitationen der GWAS von 2013 (44) waren jedoch einige Veröffentlichungen aus dem Jahr 2019 zu finden (158–165), welche Fritsche et al. (2016) (45) nicht zitiert haben. Eine weitere Problematik entsteht durch die Tatsache, dass lediglich Arbeiten erfasst werden, die nach 2016 publiziert wurden. Da in der hier vorliegenden Arbeit die Forschung innerhalb eines bestimmten Zeitraums dargestellt werden sollte, fällt dieser Kritikpunkt allerdings nicht ins Gewicht.

Anhand des Genortes *ACAD10* wurde eine zusätzliche systematische Literaturrecherche durchgeführt, um die Suffizienz der neu entwickelten Suchstrategie zu veranschaulichen. Bei der ergänzenden Literaturrecherche wurden fünf Publikationen gefunden, welche zuvor nicht erfasst worden waren (129–133). Nun gilt es zu eruieren, warum diese fünf Arbeiten nicht erfasst wurden. Bei den ersten drei zwischen 2007 und 2008 veröffentlichten Arbeiten des Labors für Immunologie des National Eye Institute der USA in Bethesda, Maryland (129–131) ist der Grund des Nicht-Erfassens offensichtlich. Die Veröffentlichungsdaten liegen weit vor dem betrachteten Zeitraum. Die nächste Arbeit stammt aus dem Jahr 2015 (132), also innerhalb des betrachteten Zeitraums von 2013 bis 2019. *ACAD10* wurde jedoch erst 2016 als genomweit signifikant mit der AMD assoziiert (45). Somit lässt sich auch hier ein Grund für die fehlende Zitation herausarbeiten. Die letzte der fünf Arbeiten wurde im Juli 2019 publiziert (133), also nach der Publikation der beiden GWAS-Arbeiten 2013 und 2016. Die Literaturrecherche wurde jedoch schon im März 2019 abgeschlossen. Somit konnte auch diese Arbeit nicht unter den Zitationen auftauchen. Eine Überprüfung ihrer Quellen ergab, dass die Arbeit Fritsche et al. (2016) (45) zitiert und somit bei einem späteren Abschluss der Literaturrecherche erfasst worden wäre. Alles in allem lässt sich nach dieser zusätzlichen Analyse davon ausgehen, dass der neu entwickelte Rechercheansatz weitestgehend suffizient ist.

Die Zitationen der GWAS aus dem Jahr 2016 (45) wurden anhand des Volltextes analysiert. Die Zitationen von Fritsche et al. (2013) (44) dagegen nur mittels der Zusammenfassungen. Hier stellt sich die Frage, wie vollständig die Analyse anhand der Zusammenfassungen war. Bei einem Vergleich der Studientypen, die die GWAS aus dem Jahr 2013 (44) bzw. 2016 (45) zitierten, fielen keine nennenswerten Unterschiede auf, was darauf hinweist, dass die Kategorisierung erfolgreich war. Auch Informationen wie Genotypisierungsdaten oder Modellsysteme waren gut aus der

Zusammenfassung zu entnehmen, wenn auch der Anteil der nicht zuordenbaren Studien etwas höher ist. Im Gegensatz dazu konnten aber auch einige Informationen aus den Zusammenfassungen nicht hinreichend entnommen werden. So wurde zum Beispiel die Ethnizität der Studienpopulation oft nicht erwähnt und der Krankheitsstatus nicht vollständig angegeben. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine belastbare Einteilung anhand der Zusammenfassungen durchaus möglich ist. Eine detaillierte Untersuchung, wie durch eine Volltextanalyse, ist aber nicht realisierbar. Hier ist entsprechend der Fragestellung die richtige Option zu wählen.

Zunächst wurden die GWAS-Folgestudien entsprechend definierter Studientypen eingeteilt. Intuitiv wäre zu erwarten, dass die in einer umfangreichen GWAS gefundenen Assoziationen in experimentellen Studien validiert werden. Bei der Verteilung der Studientypen zeigt sich, dass der Anteil der experimentellen Versuchsansätze etwa um ein Drittel kleiner ist als der Anteil an genetischen Assoziationsstudien oder Übersichtsarbeiten. Daraus ergibt sich die Frage, inwieweit GWAS-Ergebnisse tatsächlich zu experimentellen Kandidatengen-Studien motivieren. Wie bereits erläutert, weisen GWAS-Arbeiten einige Limitationen auf, die die Auswahl eines Kandidatengens erschweren. In Fritsche et al. (2016) (45) wurden über 7.000 SNPs mit der AMD assoziiert, die sich über 34 Loci verteilen und insgesamt etwa 368 Gene beinhalten. Ein direkter funktioneller Rückschluss, welches Gen eine direkte funktionelle Beziehung zur AMD hat, ist hiermit in der Regel jedoch nicht möglich (49). Jeder einzelne dieser SNPs und jedes einzelne Gen kommen als kausal für den Krankheitshergang prinzipiell in Frage, wobei auch selbst Gene außerhalb der Loci in Betracht gezogen werden müssen. Für zielführende experimentelle Folgestudien müssen daher zunächst sinnvolle Kandidaten abgeleitet werden. Ein großer Teil der genetischen Assoziationsstudien, die die GWAS von Fritsche et al (2016) (45) zitierten, verfolgt eben dieses Ziel (54,56–58,60). So konnten Strunz et al. beispielsweise im AMD-assoziierten Locus *PILRB/PILRA* einen SNP ermitteln, der als eQTL wirkt und die Genexpression der Gene *PILRB* und *PILRA* beeinflusst (61). Von den 23 in diesem Locus enthaltenen Genen (45) können somit diese beiden als Kandidatengene für weitere experimentelle Studien benannt werden. Aufgrund der Fülle an Ergebnissen, die GWAS hervorbringen, können keine offensichtlichen Ansatzpunkte für experimentelle Folgestudien ausgewählt werden. Die Ergebnisse müssen deshalb zunächst durch weitere Assoziationsstudien möglichst stringent eingegrenzt werden.

Für einzelne Studientypen wurden Subkategorisierungen anhand verschiedener Kriterien vorgenommen. Bei den Studienpopulationen der genetischen Assoziationsstudien wurden sowohl der Krankheitsstatus der Teilnehmer als auch deren Ethnizität berücksichtigt. In der Verteilung des Krankheitsstatus zeigt sich der Anteil an Studien, die alle Stadien der AMD einbezogen haben, am größten. Durch ein Einbeziehen aller AMD-Stadien ist es möglich, den Stichprobenumfang wesentlich zu vergrößern (166–168). Es besteht jedoch die Gefahr, schwächere genetische Assoziationen, die nur zu einzelnen Untergruppen der Erkrankung bestehen, zu übersehen. Daher sind hier Subgruppenanalysen sinnvoll. Fritsche et al. (2016) (45) konnten so beispielsweise einen SNP nahe dem Matrix metalloproteinase 9 (*MMP9*) Gen finden, der ausschließlich mit der NV-AMD assoziiert ist (45). Betrachtet man nun weitergehend die Studien, die nur einzelne Untergruppen betrachtet haben, so fällt auf, dass die Spätstadien deutlich mehr Beachtung finden als frühe oder intermediäre AMD. Das ist insoweit erstaunlich, als dass die frühe oder intermediäre AMD mit einer Prävalenz von mehr als 100 Millionen Betroffenen weltweit eine deutlich höhere Häufigkeit hat als die Spätstadien mit unter 10 Millionen Betroffenen (8). Jedoch weisen die frühen AMD-Formen nur geringe Visuseinschränkungen auf, sodass die betroffenen Personen zu diesem Zeitpunkt kaum einen Ophthalmologen aufsuchen (1–4). In der Studienkohorte des IAMDGC-Datensatzes sind zum Beispiel nur 15% der Studienteilnehmer an der intermediären AMD erkrankt (45). Eine ähnliche Ungleichverteilung fällt auf, wenn man die Subtypen der Spätstadien der AMD miteinander vergleicht. Die seltenere NV-AMD wird deutlich häufiger in experimentelle Studien eingebunden als die prävalentere GA (2,6,8). Dieser Umstand ist einerseits den schwereren klinischen Konsequenzen einer NV-AMD geschuldet (1–3,6) und andererseits den vorhandenen Möglichkeiten einer Therapie bei der NV-AMD (169–174). Dieser Umstand zeigt sich auch wieder im Datensatz des IAMDGC, bei dem etwa vier Mal so viele Fälle NV-AMD wie der GA enthalten sind (45). Resümierend finden also Stadien und Subtypen mit früherem und häufigerem Arztkontakt mehr Beachtung aufgrund einer größeren Datenzugänglichkeit.

Neben den erkrankten Kohorten wurde in 8 Publikationen jedoch auch eine gesunde Studienpopulation untersucht. Dabei handelte es sich zu einem großen Teil um Studien (60,61,175,176), die mit Genexpressionsdatenbanken wie der des Genotype-Tissue Expression Projekts (GTEx) (177) arbeiten. Dadurch können bekannte AMD

4 Diskussion

Risikoloci in eQTL-Studien untersucht werden, ohne eine aufwändige RNA-Sequenzierung von AMD Patienten durchführen zu müssen (178). Für eQTL-Untersuchungen werden die Genexpressionsprofile von gesunden *post-mortem* Spendern analysiert (177). Allerdings werden so Effekte von AMD-Genotypen auf eine SNP-assoziierte differentielle Genexpression von gesunden Probanden korreliert (177–179). Diese Schlussfolgerung muss aber nicht zwingend richtig sein.

Neben dem Krankheitsstatus spielen bei Assoziationsstudien auch die Ethnizitäten der Probanden eine entscheidende Rolle. Hierbei fällt auf, dass der größte Teil der Studienpopulationen europäischer Abstammung ist. Das lässt sich möglicherweise durch eine deutlich höhere Prävalenz der AMD in europäischen Populationen im Gegensatz zu anderen Populationen erklären (8). Mills und Rahal (40) stellten zudem fest, dass allgemein eine Überrepräsentation von Europäern in genetischen Assoziationsstudien zu beobachten ist. In den Anfangsjahren wurden GWAS fast nur in europäischen Populationen durchgeführt (40). Das rührt vermutlich daher, dass schon vor dem Beginn von großen GWAS-Studien große europäische Forschungskollaborationen existierten (40) und dass das europäische Genom durch eine relativ niedrige Allel-Frequenz-Variation (40,180) weniger falsch positive Ergebnisse hervorbringt (40,181–183). Des Weiteren wurden Genotypisierungschips und Referenzdatenbanken zur Imputation auf der Grundlage europäischer Haplotypenstrukturen aufgebaut (40,184–187), was sich oft nicht adäquat auf andere Ethnizitäten übertragen lässt (188–190). Mills und Rahal stellten weiter fest, dass die Zahl von GWAS in asiatischen Bevölkerungsgruppen in den letzten Jahren stetig auf inzwischen fast zehn Prozent aller GWAS gewachsen ist (40). Dies entspricht in etwa der in dieser hier vorliegenden Arbeit gefundenen geographischen Verteilung. Bemerkenswerterweise behandeln fast alle Populationen in ostasiatischen Kohorten die NV-AMD, da hier die GA eine deutlich geringere Prävalenz als die NV-AMD aufweist (8). Dabei ist vor allem die klinische Untergruppe der PCV von Interesse, die ein vornehmlich in asiatischen Populationen auftretender Subtyp der NV-AMD ist. Da es jedoch keine einheitliche Definition der PCV gibt, ist dies noch Gegenstand der Diskussion (191–197). Es zeigen sich zwischen PCV und typischer NV-AMD einige Unterschiede. Zu den phänotypischen Differenzen zählen hier ein selteneres Auftreten von Atrophie, Drusen und Hypopigmentierung sowie eine Verdickung der Choroidea. Aus epidemiologischer Sicht sind die Patienten mit PCV für gewöhnlich jünger. Auch

eine geänderte Therapieantwort auf intravitreal verabreichte VEGF-Inhibitoren ist zu verzeichnen (198–201). Eine Unterscheidung zwischen typischer NV-AMD und PCV bleibt aber aufgrund eines ähnlichen klinischen Bildes und unklarer Definition der PCV schwierig (196–199). In den letzten Jahren geriet zunehmend das Konzept der pachychoroidalen Erkrankungen der Makula in den Fokus, wobei allen darunter zusammengefassten Entitäten eine krankhafte Verdickung der Choroidea gemein ist, welche bei der typischen AMD nicht auftritt (202–205). In diesem Zusammenhang wird die PCV regelhaft als Pachychoroidale aneurysmale Typ 1 choroidale Neovaskularisationen bezeichnet und als eigenständige Erkrankung angesehen (206,207).

Bei einer Betrachtung der Verteilung von Ethnizitäten bei den untersuchten Assoziationsstudien fällt besonders das Fehlen von Studien unter Einbeziehung afrikanischer und amerikanischer Populationen auf. In der afrikanischen Bevölkerung ist eine geringere Prävalenz der AMD im Vergleich zu Europäern zu beachten, wobei eine Prävalenz von 7,5% unter den 45- bis 85-jährigen dennoch nicht unerheblich scheint (8). Daneben wird die genetische Forschung in afrikanischen Populationen deutlich schlechter finanziert (208). Von über 300 Milliarden US-Dollar, die jährlich weltweit für die medizinische Forschung ausgegeben werden, entfielen 2015 lediglich 216 Millionen US-Dollar auf die genetische Forschung des gesamten afrikanischen Kontinents (209,210). Zum Vergleich hierzu lassen sich Gentests auf dem privaten Markt im Jahr 2018 auf etwa den vierfachen Wert schätzen (211,212). Auch Afrikaner, die in Industriestaaten leben, werden seltener in genetische Studien einbezogen. Hierbei werden als Gründe ein schlechterer Zugang zum Gesundheitssystem, kulturelle sowie Sprachbarrieren, der geringere Anteil von Minderheiten im medizinischen Arbeitsfeld und die mangelnde aktive Anwerbung von Minderheiten für Studien seitens der Untersucher genannt (213). In den Vereinigten Staaten von Amerika, einem Land mit einem großen Anteil afroamerikanischer Bevölkerung (214), ist des Weiteren die Tuskegee-Syphilis-Studie ein relevanter Punkt bezüglich des Misstrauens der afroamerikanischen Bevölkerung gegenüber medizinischen Studien (215–217). Im Rahmen dieses Experiments wurden im US-amerikanischen Tuskegee die Folgen einer unbehandelten Syphilis-Infektion bei 399 sozial-schwachen Afroamerikanern auf Anstoß des Gesundheitsministeriums untersucht, wobei die explizite Diagnose verschwiegen und in späteren Jahren eine adäquate Therapie

verwehrt wurde, bis die Studie nach Bekanntwerden aufgrund des zunehmenden öffentlichen Drucks abgebrochen werden musste und bis heute negative Auswirkungen auf die medizinische Forschung in den Vereinigten Staaten hat (215–218). Dass wiederum amerikanische Probanden in keiner der Zitationen als Ethnizität angegeben wurden, liegt daran, dass es sich dabei genetisch um eine transethnische Population handelt, die durch Migrationseffekte von Populationen verschiedener Ethnizitäten abstammen (219). Somit wurden diese Probanden vermutlich unter transethnisch oder der Ethnizität, in die sie aus genetischer Sicht fallen, verordnet. Es wäre wünschenswert, wenn mehr Ethnizitäten einbezogen würden, um die genetischen Besonderheiten der verschiedenen ethnischen Bevölkerungsgruppen vergleichen zu können. So könnte durch einen transethnischen Ansatz des *fine mappings* die Zahl potentiell kausaler Varianten reduziert werden, indem die Haplotypenstrukturen unter verschiedenen Ethnizitäten abgeglichen werden (26,50–52,55). Speziell afrikanische Kohorten sind dabei durch ihre deutlich kürzeren Bereiche mit LD hilfreich (55,189,220). Erkenntnisse könnten so auf mehr Menschen übertragen werden, da immerhin drei Viertel der Weltbevölkerung in Afrika oder Asien leben (221), und auch eine zielgerichtete Behandlung könnte erfolgen (40,55,220).

Bei den experimentellen Studien wurde das Analogon zu den Studienpopulationen als von der Erkrankung betroffene Organismen betrachtet – die verschiedenen Modellsysteme. Der größte Teil der zitierenden Studien arbeitet mit Tierversuchen, meist mit Mäusen. Hierbei ist problematisch, dass Mäuse im Gegensatz zu Menschen über keine Makula verfügen (69–71,222–224), eine veränderte Dichte an Photorezeptoren aufweisen und über eine unterschiedliche Verteilung von Zapfen und Stäbchen verfügen (225). Die Makula ist jedoch der zentrale von der AMD betroffene Bereich (1–4). Des Weiteren zeigen Mausmodelle i.d.R. keine Drusen, sondern nur Drusen-ähnliche Ablagerungen (226). Diese unterscheiden sich in Zusammensetzung und Lokalisation von echten Drusen (227). Ein Tiermodell, das über eine Makula und Drusenbildung verfügen, wären Primaten (69,224,228–230). Bei den Primaten wurde allerdings bisher keine Progression zur NV-AMD oder zur GA berichtet (69,228–230). Zudem sind Versuche mit Primaten ethisch umstritten und unterliegen strengen Regulierungen (231–233). Ein verbreiteter Weg, um die NV-AMD modellhaft abzubilden, ist die Induktion im Mausmodell durch einen Laser, der die Bruch-Membran rupturiert und so eine pathologische Angiogenese induziert (71,111,234–

238). Dieses Vorgehen ist wichtig für die Entwicklung von Therapieoptionen (71,88,239), die Ätiologie lässt sich aber in solchen Modellen nicht beurteilen. Tiermodelle haben bereits große Fortschritte im Verständnis der AMD-Pathogenese erzielt, jedoch existiert bisher noch kein Tiermodell, das alle Charakteristika der AMD und ihres progredienten Verhaltens und des physiologischen Alterungsprozesses adäquat abbildet (69–71,223).

Einen alternativen Ansatz und den zweitgrößten Anteil der Modellsysteme stellen Zellkulturversuche dar. Dabei wird versucht die AMD-Physiologie und -Pathologie in Zellen und Geweben nachzustellen, um beobachtete Veränderungen anschließend auf den menschlichen Organismus zu übertragen (74,240,241). Von Vorteil ist dabei, dass menschliche Zellen verwendet werden können, die ein akkurateres Krankheitsabbild liefern (74,242,243). Als problematisch erweist sich, dass ein physiologischer Effekt in einer Zelllinie kein Garant für eine physiologische Relevanz im Menschen *in vivo* darstellt (74–76). Weiter können systemische Komponenten, die die AMD vermutlich beeinflussen, nicht untersucht werden (74). Somit bilden auch Zelllinien kein ideales Modell für die AMD. Derzeit wird an komplexeren Modellen aus pluripotenten Stammzellen gearbeitet, die in einer Zellkultur mehrere Zelltypen vereinen, wodurch auch Interaktionen zwischen den Zellen investigiert werden können (244–248).

Ein weiteres Modellsystem sind menschliche Spenderaugen. Dieses System hat den Vorteil, dass das Auge und die Netzhaut in seiner komplexen Integrität betrachtet werden kann (115,249–251). Jedoch ist Spenderaugengewebe nur schwer zu erlangen, in aller Regel nur von Verstorbenen, und es gibt verschiedene ethische Bedenken (252–254). Ein Ansatz, um systemische Faktoren zu untersuchen, ist die Investigation von Bioproben wie beispielsweise Blut (255) oder Glaskörperkammerwasser (109). Zusammenfassend gibt es derzeit weder *in vivo* noch *in vitro* ein vollumfängliches adäquates Modellsystem zur AMD-Pathogenese (74). Hier wären Fortschritte wünschenswert, um einen tieferen Einblick in die Mechanismen der AMD-Entwicklung zu erhalten, auch wenn sich diese Fortschritte als sehr herausfordernd erweisen.

Neben den Modellsystemen wurden zudem die verfolgten Themengebiete und Ziele der experimentellen Studien betrachtet. Dabei fällt mit 17% ein relativ kleiner Anteil an Arbeiten auf, die die Entwicklung von neuen Therapieoptionen zum Ziel haben. Gerade

Pharmaunternehmen als große Geldgeber in der medizinischen Forschung (256–258) haben ein starkes Interesse an der Behandlungsforschung und investieren entsprechend deutlich mehr Geld und Aufwand als in die Grundlagenforschung (257,259,260). Zugleich zeigt sich jedoch, dass Pharmaunternehmen im Vergleich zu öffentlichen Institutionen weniger publizieren (134). Somit liegt hier ein Publikationsbias vor, durch den dieser geringe Anteil an Publikationen zur Therapieforschung zum Teil zu erklären ist. Zudem gab es lange Zeit nur wenig Entwicklungen in Sachen Behandlungsoptionen für die AMD (261–263). Es ist jedoch ein Bestreben nach neuen Therapieoptionen vorhanden. So zeigt der derzeitige Goldstandard in der Therapie der NV-AMD, die intravitreale Injektion von VEGF-Hemmern, in etwa 40% der Patienten eine suboptimale Therapieansprache (264,265) und ist mit Nebenwirkungen wie erhöhtem intraokulärem Druck oder entzündlichen Vorgängen wie Endophthalmitiden vergesellschaftet (265–269). Darüber hinaus stellt die intravitreale Injektion, die oft regelmäßig anstatt nach einem weniger beanspruchenden *pro-re-nata*-Schema erfolgen muss, eine große Belastung für Patienten dar (269,270). In der jüngeren Vergangenheit wurden vielversprechende neue Interventionsoptionen vorgeschlagen, wie zum Beispiel Gentherapien für die NV-AMD (88,99,271) oder Antikörpertherapie gegen den Complement Faktor D (CFD), Complement Faktor 3 oder auch Complement Faktor 5 für die GA (68,109,138,272,273), für die es bisher noch keine zielgerichtete Therapieform gibt (261–263). Diese neuen Therapien befinden sich jedoch noch in experimentellen und ersten klinischen Erprobungsphasen. Auch weitere Grundlagenforschung ist erstrebenswert, da so neue Aspekte in Stoffwechselwegen aufgezeigt werden können, die potentielle neue Ziele für Behandlungsoptionen darstellen.

Falls in einem experimentellen Versuchsansatz oder in einer Assoziationsstudie ein Genort im Detail betrachtet wurde, wurde dies im Rahmen dieser Arbeit annotiert. Danach wurde an den 34 von Fritsche et al. (2016) (45) gefundenen Loci aufsummiert, wie oft diese untersucht wurden. Dabei ist auffallend, dass fünf Loci, die schon vor 2016 bekannt waren, bis heute nicht weiter untersucht wurden. A Disintegrin And Metalloproteinase With Thrombospondin Motifs 9 (*ADAMTS9*), der erste der fünf Loci, wurde neben der GWAS von Fritsche et al. (2013) (44) auch in anderen Studien mit der NV-AMD und der PCV assoziiert (193,274). Es ist bekannt, dass *ADAMTS9* die Angiogenese in microvaskulären Endothelzellen unterdrückt (275). Bei Patienten mit

Risikoallelen im *CFH*-Genort konnte eine verminderte Expression von *ADAMTS9* gefunden werden (276). Zudem wurde ein Trend in Richtung einer Assoziation von *ADAMTS9* mit der zentralen serösen Chorioretinopathie (CSC), einer Krankheit mit ähnlichem Phänotyp wie die NV-AMD durch ein dysfunktionales RPE mit Flüssigkeitsaustritt vermutlich aufgrund von choroidalen Abnormitäten (277–279), feststellbar (280). Somit ist eine ursächliche Beteiligung von *ADAMTS9* in der Pathogenese der AMD, insbesondere der NV-AMD, durchaus möglich. Der zweite der fünf Loci, Beta 3-Glucosyltransferase (*B3GALTL*), ist neben der AMD auch mit deren Progression assoziiert (281). Bei einem Knockout von *B3GALTL* wurde eine verringerte Sekretion von *ADAMTS9* gefunden (282). Dieser Locus scheint also auf die Expression von *ADAMTS9* zu wirken. Auch beim TNF Receptor Superfamily Member 10a (*TNFRSF10A*) Locus, dem dritten der fünf Loci, ist ein Zusammenhang mit *ADAMTS9* zu erkennen; hier wurde ebenso eine Assoziation mit der CSC entdeckt (280). *TNFRSF10A* wurde auch mit der NV-AMD assoziiert (283–285). Zusätzlich konnte festgestellt werden, dass Lysyl Oxidase Like 2 (*LOXL2*), ein in diesem Locus enthaltenes Gen, in experimentellen Arbeiten einer induzierten NV-AMD vermehrt exprimiert wird (286). In Zusammenhang mit Erkrankungen der Leber wird ein Antikörper gegen *LOXL2* bereits als antifibrogenische Therapie verwendet (287–289). Eine solche Therapie könnte sich möglicherweise auch für die AMD als erfolgversprechend erweisen. *RAD51* Paralog B (*RAD51B*), das einzige im vierten Locus enthaltene Gen, ist wie schon *B3GALTL* sowohl mit der AMD als auch mit deren Progression assoziiert (281,290–292). *RAD51B* ist an der Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen beteiligt (293) und wird zudem in Risiko-SNPs tragenden hRPE (human fetal RPE)-Zelllinien vermindert exprimiert (294). Der Cholesteryl ester transfer protein (*CETP*) Locus, der letzte der fünf Loci und Teil des Lipidmetabolismus, wurde schon mehrfach als AMD-assoziiert repliziert (295–304). Dabei wurden auch Assoziationen zu Lipidexpressionen ermittelt (305,306). Das ist insofern wichtig, als dass eine Relevanz des Lipidmetabolismus in der AMD-Pathogenese schon länger diskutiert wird und zunehmend die Ernährung als Teil der Behandlung in den Vordergrund rückt (307,308). Für die fünf hier beschriebenen Loci gibt es also bereits Hinweise auf eine Rolle in der Pathogenese der AMD und zum Teil gibt es auch schon Therapieoptionen. Vor 2016 wurden diese Loci bereits untersucht, seitdem jedoch nicht mehr. Weitere Forschung wäre hier also wünschenswert und könnte neue Behandlungswege aufzeigen.

4 Diskussion

Von den 2016 erstmals beschriebenen AMD-assoziierten Loci (45) wurden bisher lediglich zwei von 16 Genorten genauer analysiert. Ähnliches wurde bereits von Struck et al. beschrieben (309). Struck et al. stellen zwar einerseits fest, dass Gene mehr untersucht werden, wenn sie in einer GWAS als Ergebnis gefunden wurden, jedoch ist dieser Trend in den letzten Jahren rückläufig und die Zahl an Folgestudien nimmt ab (309). Auch Gallagher und Chen-Plotkin bemängelten eine unzureichende Zahl an Folgestudien aufgrund definierter GWAS-Assoziationen (50). Die Odds-Ratio scheint keinen maßgeblichen Einfluss auf die Anzahl durchgeführter Folgestudien zu besitzen (309), wie die Sensitivitätsanalyse in der hier vorliegenden Arbeit für die meisten AMD-Loci nachweisen konnte. Dennoch ist anzumerken, dass die von Fritsche et al. (2016) (45) neu gefundenen Assoziationen nur noch sehr kleine Effektstärken aufzeigen und deshalb vermutlich nicht das Interesse für eine weitere Forschung wecken. Als möglicher Grund für die rückläufige Anzahl an Folgestudien wird zudem eine abnehmende Finanzierung der Forschung aufgeführt (309). Zudem werden funktionelle Folgestudien deutlich weniger zitiert als GWAS, sind also weniger attraktiv zu publizieren (310). Eine absolute Antwort für den Rückgang lässt sich nicht eindeutig finden. Es scheint jedenfalls so zu sein, dass die Wissenschaft immer weniger Interesse an neuen zusätzlichen Assoziationen hat.

Um zu klären, ob eine neu gefundene genetische Assoziation weniger Relevanz für die AMD-Pathogenese besitzt, wurde eine exemplarische Literaturrecherche anhand des Locus *ACAD10* unternommen. Wie oben bereits erläutert, wurde dieser Locus in der Vergangenheit zwar im Zusammenhang mit der AMD näher betrachtet, im untersuchten Zeitraum der hier vorliegenden Studie konnte jedoch keine weitere Studie mehr identifiziert werden. In Mausmodellen der AMD konnte eine veränderte Expression von ERp29, einem Chaperon-Protein, beobachtet werden (129–131). Das Gen *ERp29* ist Teil des *ACAD10* Genortes. In weiteren Mausmodellen, die sich mit Veränderungen dieses Gens beschäftigen, konnte das initiale Ergebnis bestätigt werden und eine Involvierung in die Stressreaktion herausgearbeitet werden (132). Dieser Locus könnte also durchaus kausal an der Pathogenese der AMD beteiligt sein. Somit wäre hier eine tiefergehende und funktionell-orientierte Forschung begrüßenswert.

Um zeitliche Trends in der weiterführenden Behandlung von GWAS-Studien zu erkunden, wurde unter den Genotypisierungsdaten der genetischen

Assoziationsstudien eine vergleichende Analyse zwischen den Zitationen der GWAS aus dem Jahr 2013 (44) bzw. 2016 (45) durchgeführt. Der Anteil der Kandidatengen-Studien, die für ein Gen repräsentative SNPs untersuchten, hat in dem betrachteten Zeitraum stark abgenommen. Im Gegenzug haben die Arbeiten, die ihre Genotypisierungsdaten mittels DNA-Chips gewonnen haben, stark zugenommen. Dies steht in Einklang mit einer Aussage von Wilkening et al., welche bereits 2009 den Nutzen von Assoziationsstudien, die sich lediglich mit einem Gen beschäftigen, angezweifelt haben (311). Grund hierfür war eine vergleichbare Datengenerierung bei Nutzung von Genotypisierungschips ergänzt durch eine Generierung von zusätzlichen Daten zu eventuell beteiligten Genombereichen, die bei nicht-genomweiten Untersuchungen unberücksichtigt blieben. Zudem wurden Genotypisierungschips in den letzten Jahren laufend günstiger und ermöglichen noch dazu die Untersuchung von immer größeren SNP-Anzahlen (312–317). Es wird zudem erwartet, dass die DNA-Sequenzierung durch laufend sinkende Preise von über 10 Millionen Dollar im Jahr 2007 auf heutzutage etwa 1.000 Dollar für ein komplettes Genom die Genotypisierungschips auf Dauer ablösen wird (313,318–325). Eine solche Entwicklung kann derzeit in größerem Maßstab noch nicht bestätigt werden. So haben zwar die Arbeiten, die das komplette Genom sequenzierten, um 2 Arbeiten zugenommen, der Anteil der Sequenzierung eines einzelnen Gens oder des Exoms hat aber um 3 Arbeiten abgenommen im Vergleich zwischen den Zitationen der GWAS von 2013 (44) bzw. 2016 (45). Der komplette Anteil an Arbeiten, die die Sequenzierung nutzten, ist in etwa auf gleich niedrigem Stand von 16-17% geblieben. Des Weiteren ist der Nachteil des großen Aufwands der Datenauswertung von Sequenzierungsdaten im Gegensatz zu Chipdaten und des insgesamt größeren zeitlichen Aufwands des gesamten Prozesses noch immer vorhanden (314,326–328). Die Sequenzierung ist jedoch wichtig, um seltene SNPs mit großer Effektstärke zu finden, die man mit konventionellen GWAS, welche DNA-Chips mit frequenten SNPs verwenden, nur schwer identifizieren kann (329–332). So konnte bereits gezeigt werden, dass mittels Sequenzierungsdaten des gesamten Genoms seltene SNPs identifiziert werden können, welche für den Anteil der Vererblichkeit komplexer Merkmale verantwortlich sind, der in konventionellen GWAS nicht erklärbar ist. Diese SNPs befinden sich dabei vor allem in Regionen niedrigen LDs (333–336). Eine weitere Zunahme von Sequenzierungsansätzen ist also erstrebenswert.

4 Diskussion

Abschließend lässt sich sagen, dass die Forschung an der Genetik der AMD in viele verschiedene Richtungen erfolgt, wobei eine vergleichende Analyse dieser Richtungen sinnvoll wäre, sich jedoch kompliziert gestaltet.

5 Zusammenfassung

Die aktuell umfassendste GWAS zur Genetik der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD), einer komplexen progressiv-degenerativen Erkrankung der zentralen Netzhaut, fand über 7.000 assoziierte Varianten in 52 unabhängigen Signalen, die in 34 Genorte des Genoms verteilt sind. Die Interpretation von GWAS-Ergebnissen weist jedoch Limitationen auf. Von einer genetischen Assoziation alleine kann nicht auf Kausalität geschlossen werden. Daher sind weiterführende Analysen wichtig, um die GWAS-Befunde genauer zu analysieren und die kausalen Varianten und deren Konsequenzen zu identifizieren. Solche Folgestudien, die sich auf eine umfassende GWAS stützen, sind Objekt der Forschung dieser Arbeit. Es soll ausgehend von der gegenwärtig umfassendsten und aktuellsten GWAS zur AMD (Fritsche et al. 2016) ein Überblick über den Stand der laufenden Forschung zur Pathogenese der AMD erstellt werden. Weiter sollen mit Hilfe der zweitjüngsten GWAS zur AMD von 2013 (Fritsche et al. 2013) zeitliche Trends in der Forschung ermittelt werden. Zuletzt werden Bereiche herausgearbeitet, denen in der ophthalmologischen Forschung bisher wenig Aufmerksamkeit zuteilwurde, so dass weitere Forschung wünschenswert wäre.

Im Fokus dieser Arbeit steht eine systematische Literaturrecherche mittels des Web of Science (WoS), einer Online-Zitationsdatenbank von Clarivate Analytics. Diese enthält Zugänge zu über 18.000 verschiedenen Zeitschriften und über eine Milliarde Querverweise bezüglich Zitationen. Die Daten werden durch die im WoS integrierte Suche nach zitierenden Referenzen gefiltert und anschließend händisch analysiert und kategorisiert.

Unter den Studientypen der Folgestudien finden sich vor allem genetische Assoziationsstudien und Übersichtsarbeiten, gefolgt von experimentellen Studien. Die Studienkohorten der genetischen Assoziationsstudien waren größtenteils von europäischer Ethnizität oder transethnisch, wobei in keiner Arbeit beispielsweise eine rein afrikanische Studienpopulation untersucht wurde. In Sachen Krankheitsstatus wurde meist die AMD ohne weitere Differenzierung betrachtet. Analysen von Subgruppen der AMD konzentrierten sich fast ausnahmslos auf die Spätform oder deren Unterform, die NV-AMD. Im zeitlichen Verlauf von 2013 auf 2016 konnte unter den Genotypisierungsdaten eine Veränderung von der Genotypisierung einzelner SNPs in einem Gen hin zu Genotypisierungs-Microarrays, die SNPs aus dem

5 Zusammenfassung

kompletten Genom untersuchten, festgestellt werden. Als Modellsysteme für funktionelle Untersuchungen waren Tierversuche führend, gefolgt von Zellversuchen, menschlichem Spendergewebe und Bioproben. Dabei wurden vor allem Locusuntersuchungen verfolgt, jedoch auch Therapieoptionen, Stoffwechsel, Stressreaktion, Genexpression und Biomarker. Unter den in dieser Arbeit genauer betrachteten Loci der Arbeiten, die Fritsche et al. (2016) zitierten, wurden fünf schon vor 2016 bekannte Loci in den Folgejahren nicht weiter untersucht. In der kombinierten Analyse der GWAS aus dem Jahr 2013 und 2016 fällt auf, dass alle bekannten Loci bereits untersucht wurden, unter den 16 Loci, die 2016 erstmals neu berichtet wurden, jedoch lediglich zwei.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Forschung zur Genetik der AMD in viele verschiedene Richtungen erfolgt, wobei eine vergleichende Analyse dieser Richtungen sinnvoll wäre. Dies gestaltet sich jedoch kompliziert. Neu gefundene Assoziationen finden dabei in die weiterführende Forschung nur sehr wenig Eingang, obwohl eine funktionelle Validierung und Abklärung vielversprechend wären.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erklärung
ABCA1	ATP Binding Cassette Subfamily A Member 1
ACAD10	Acyl-CoA dehydrogenase family, member 10
ADAMTS9	A Disintegrin And Metalloproteinase With Thrombospondin Motifs 9
ADAMTS9-AS2	ADAMTS9 Antisense RNA 2
AFD	Anti-Faktor D
AMD	altersabhängige Makuladegeneration
APOE	Apolipoprotein E
ARHGAP21	Rho GTPase Activating Protein 21
ARMS2/HTRA1	Age-Related Maculopathy Susceptibility 2/HtrA Serine Peptidase 1
B3GALT1	Beta 3-Glucosyltransferase
C2/CFB/SKIV2L	Locus Complement C2/Complement Factor B/Ski2 Like RNA Helicase
C20orf85	Chromosome 20 Open Reading Frame 85
C3	Complement C3
C9	Complement C9
CETP	Cholesteryl ester transfer protein
CFD	Complement Faktor D
CFH	Complement Faktor H
CFI	Complement Faktor I
CNN2	Calponin 2
COL4A3	Collagen Type IV Alpha 3 Chain
COL8A1	Collagen Type VIII Alpha 1 Chain
CR2-fH	complement receptor 2 fragment linked to the inhibitory domain of fH
CTRB2/CTRB1	Chymotrypsinogen B2/Chymotrypsinogen B1
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DOI	digital object identifier
eQTL	expression quantitative trait loci
ERp29	Endoplasmic reticulum protein 29
GA	geographische Atrophie
GTEx	Genotype-Tissue Expression Projekts
GWAS	genomweite Assoziationsstudie
HEK	Human Embryonic Kidney
hfRPE	human fetal RPE
IAMDGC	International Age-related Macular Degeneration Genomics Consortium
KMT2E/SRPK2	Lysine Methyltransferase 2E/SRSF Protein Kinase 2
LD	Kopplungsungleichgewicht, engl. Linkage Disequilibrium
LIPC	Lipase C, Hepatic Type
LOXL2	Lysyl Oxidase Like 2
MeSH	Medical Subject Heading
MIR6130/RORB	MicroRNA 6130/RAR Related Orphan Receptor B
MMP9	Matrix metalloproteinase 9

NLM	National Library of Medicine
NPLOC4/TSPAN10	NPL4 Homolog, Ubiquitin Recognition Factor/tetraspanin 10
NV-AMD	neovaskuläre AMD
PCV	polypoidale cohroidale Vaskulopathie
PILRB/PILRA	Paired Immunoglobulin Like Type 2 Receptor Beta/Paired Immunoglobulin Like Type 2 Receptor Alpha
PMID	PubMed-Identifizier
PRLR/SPEF2	Prolactin Receptor/Sperm Flagellar 2
RAD51B	RAD51 Paralog B
RDH5/CD63	Retinol Dehydrogenase 5/CD63 Molecule
RPE	retinales Pigmentepithel
SLC16A8	Solute Carrier Family 16 Member 8
SNP	Einzelnukleotidpolymorphismus
SYN3/TIMP3	Synapsin III/TIMP Metalloproteinase Inhibitor 3
TGFBR1	Transforming Growth Factor Beta Receptor 1
TMEM97/VTN	Transmembrane Protein 97/Vitronectin
TNFRSF10A	TNF Receptor Superfamily Member 10a
TRPM3	Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily M Member 3
VEGFA	Vascular Endothelial Growth Factor A
WoS	Web of Science

Literaturverzeichnis

1. Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, Holz FG, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2012 May 5;379(9827):1728–38. Available from: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra0801537?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed
2. Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, Holz FG, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2012 May 5;379(9827):1728–38. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673612602827?via%3Dihub>
3. Swaroop A, Chew EY, Bowes Rickman C, Abecasis GR. Unraveling a Multifactorial Late-Onset Disease: From Genetic Susceptibility to Disease Mechanisms for Age-Related Macular Degeneration. *Annu Rev Genomics Hum Genet* [Internet]. 2009;10(1):19–43. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.genom.9.081307.164350>
4. Lim LL, Guymer RH. Age-related macular degeneration. *Garner Klintworth's Pathobiol Ocul Dis Third Ed* [Internet]. 2008 May;32(6):371–92. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0039625788900525>
5. Ding X, Patel M, Chan CC. Molecular pathology of age-related macular degeneration [Internet]. Vol. 28, *Progress in Retinal and Eye Research*. NIH Public Access; 2009. p. 1–18. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2715284/>
6. de Jong PTVM. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Oct 5;355(14):1474–85. Available from: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra062326?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed
7. Ferris FL, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* (Chicago, Ill 1960) [Internet]. 1984 Nov;102(11):1640–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6208888>

8. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng CY, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2014;2(2):e106–16. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70145-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70145-1)
9. Colijn JM, Buitendijk GHS, Prokofyeva E, Alves D, Cachulo ML, Khawaja AP, et al. Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Europe: The Past and the Future. *Ophthalmology* [Internet]. 2017 Dec 1;124(12):1753–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28712657>
10. Ardourel JE. Risk factors associated with age-related macular degeneration: A case-control study in the Age-Related Eye Disease Study: Age-Related Eye Disease Study report number 3. *Ophthalmology* [Internet]. 2000 Dec;107(12):2224–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11097601>
11. Buch H, Vinding T, la Cour M, Jensen GB, Prause JU, Nielsen N V. Risk factors for age-related maculopathy in a 14-year follow-up study: The Copenhagen City Eye Study. *Acta Ophthalmol Scand* [Internet]. 2005 Jul 19;83(4):409–18. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0420.2005.00492.x>
12. Seddon JM, Cote J, Davis N, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration: Association with body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 2003 Jun 1;121(6):785–92. Available from: <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archophth.121.6.785>
13. Tan JSL, Mitchell P, Kifley A, Flood V, Smith W, Jie JW. Smoking and the long-term incidence of age-related macular degeneration: The blue mountains eye study. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 2007 Jun 1;125(8):1089–95. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642006014515?via%3Dihub>
14. Grassmann F, Kiel C, den Hollander AI, Weeks DE, Lotery A, Cipriani V, et al. Y chromosome mosaicism is associated with age-related macular degeneration. *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2019;27(1):36–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30158665>

15. Grassmann F, Friedrich U, Fauser S, Schick T, Milenkovic A, Schulz HL, et al. A Candidate Gene Association Study Identifies DAPL1 as a Female-Specific Susceptibility Locus for Age-Related Macular Degeneration (AMD). *Neuromolecular Med* [Internet]. 2015;17(2):111. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4419162/>
16. Grassmann F, Cantsilieris S, Schulz-Kuhnt A-S, White SJ, Richardson AJ, Hewitt AW, et al. Multiallelic copy number variation in the complement component 4A (C4A) gene is associated with late-stage age-related macular degeneration (AMD). *J Neuroinflammation* [Internet]. 2016;13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4835888/>
17. Grassmann F, Fritsche LG, Keilhauer CN, Heid IM, Weber BHF. Modelling the Genetic Risk in Age-Related Macular Degeneration. *PLoS One* [Internet]. 2012;7(5). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3364197/>
18. Rudnicka AR, Jarrar Z, Wormald R, Cook DG, Fletcher A, Owen CG. Age and Gender Variations in Age-related Macular Degeneration Prevalence in Populations of European Ancestry: A Meta-analysis. *Ophthalmology* [Internet]. 2012 Mar 1;119(3):571–80. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642011008839?via%3Dihub>
19. Winkler TW, Brandl C, Grassmann F, Gorski M, Stark K, Loss J, et al. Investigating the modulation of genetic effects on late AMD by age and sex: Lessons learned and two additional loci. *PLoS One* [Internet]. 2018;13(3):e0194321. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29529059>
20. Seddon JM, Cote J, Page WF, Aggen SH, Neale MC. The US twin study of age-related macular degeneration: relative roles of genetic and environmental influences. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)* [Internet]. 2005 Mar;123(3):321–7. Available from: <http://www.vipbg.vcu.edu/vipbg/Articles/archoph-UStwin-2005.pdf>
21. Kerem B, Rommens J, Buchanan J, Markiewicz D, Cox T, Chakravarti A, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* (80-)

- [Internet]. 1989 Sep 8;245(4922):1073–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2570460>
22. Reich DE, Lander ES. On the allelic spectrum of human disease. Trends Genet [Internet]. 2001 Sep;17(9):502–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11525833>
 23. Cargill M, Altshuler D, Ireland J, Sklar P, Ardlie K, Patil N, et al. Characterization of single-nucleotide polymorphisms in coding regions of human genes. Nat Genet [Internet]. 1999 Jul;22(3):231–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10391209>
 24. Chakravarti A. Population genetics--making sense out of sequence. Nat Genet [Internet]. 1999 Jan;21(1 Suppl):56–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9915503>
 25. Lander ES. The new genomics: global views of biology. Science [Internet]. 1996 Oct 25;274(5287):536–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8928008>
 26. Bush WS, Moore JH. Chapter 11: Genome-Wide Association Studies. PLoS Comput Biol. 2012;8(12).
 27. Reich DE, Lander ES. On the allelic spectrum of human disease [Internet]. Vol. 17, Trends in Genetics. Elsevier Current Trends; 2001. p. 502–10. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168952501024106?via%3Dihub>
 28. MacArthur J, Bowler E, Cerezo M, Gil L, Hall P, Hastings E, et al. The new NHGRI-EBI Catalog of published genome-wide association studies (GWAS Catalog). Nucleic Acids Res. 2017;45(D1):D896–901.
 29. Manolio TA. Genomewide association studies and assessment of the risk of disease [Internet]. Feero WG, Guttmacher AE, editors. Vol. 363, New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society; 2010. p. 166–76. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra0905980>
 30. Pearson TA, Manolio TA. How to interpret a genome-wide association study. JAMA - J Am Med Assoc [Internet]. 2008 Mar 19;299(11):1335–44. Available

from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.299.11.1335>

31. Park JH, Gail MH, Weinberg CR, Carroll RJ, Chung CC, Wang Z, et al. Distribution of allele frequencies and effect sizes and their interrelationships for common genetic susceptibility variants. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(44):18026–31.
32. Manolio TA. Genomewide Association Studies and Assessment of the Risk of Disease. *N Engl J Med*. 2010;363(2):166–76.
33. Fine R, Fivenson E. Lessons from the Human Genome Project - Science in the News [Internet]. [cited 2019 Sep 5]. Available from: <http://sitn.hms.harvard.edu/flash/2019/lessons-from-the-human-genome-project/>
34. Li M, Li C, Guan W. Evaluation of coverage variation of SNP chips for genome-wide association studies. *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2008 May 6;16(5):635–43. Available from: <http://www.nature.com/articles/5202007>
35. 1000-Genom-Projekt [Internet]. IGSR: The International Genome Sample Resource. [cited 2019 Jul 23]. Available from: <http://www.internationalgenome.org/>
36. Auton A, Abecasis GR, Altshuler DM, Durbin RM, Bentley DR, Chakravarti A, et al. A global reference for human genetic variation. *Nature*. 2015;526(7571):68–74.
37. International HapMap Consortium, Frazer KA, Ballinger DG, Cox DR, Hinds DA, Stuve LL, et al. A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. *Nature* [Internet]. 2007 Oct 18;449(7164):851–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17943122>
38. Li Y, Willer C, Sanna S, Abecasis G. Genotype imputation. *Annu Rev Genomics Hum Genet* [Internet]. 2009 Sep 28;10(1):387–406. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.genom.9.081307.164242>
39. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Henning AK, Sangiovanni JP, Mane SM, et al. Complement Factor H Polymorphism in Age-Related Macular Degeneration. 2005;385(2005):385–90.
40. Mills MC, Rahal C. A scientometric review of genome-wide association studies.

- Commun Biol [Internet]. 2019;2(1):9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30623105>
41. Buniello A, MacArthur JAL, Cerezo M, Harris LW, Hayhurst J, Malangone C, et al. The NHGRI-EBI GWAS Catalog of published genome-wide association studies, targeted arrays and summary statistics 2019. *Nucleic Acids Res* [Internet]. 2019 Jan 8;47(D1):D1005–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30445434>
 42. Jansen PR, Watanabe K, Stringer S, Skene N, Bryois J, Hammerschlag AR, et al. Genome-wide Analysis of Insomnia (N=1,331,010) Identifies Novel Loci and Functional Pathways. *bioRxiv* [Internet]. 2018 Feb 1;214973. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/214973v2>
 43. Lee JJ, Wedow R, Okbay A, Kong E, Maghzian O, Zacher M, et al. Gene discovery and polygenic prediction from a genome-wide association study of educational attainment in 1.1 million individuals. *Nat Genet* [Internet]. 2018;50(8):1112–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30038396>
 44. Fritsche LG, Chen W, Schu M, Yaspan BL, Yu Y, Thorleifsson G, et al. Seven new loci associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet* [Internet]. 2013 Apr 3;45(4):433–9. Available from: <http://www.nature.com/articles/ng.2578>
 45. Fritsche LG, Igl W, Bailey JNC, Grassmann F, Sengupta S, Bragg-Gresham JL, et al. A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants. *Nat Genet* [Internet]. 2016 Feb 21;48(2):134–43. Available from: <http://www.nature.com/articles/ng.3448>
 46. Pruim RJ, Welch RP, Sanna S, Teslovich TM, Chines PS, Gliedt TP, et al. LocusZoom: regional visualization of genome-wide association scan results. *Bioinformatics* [Internet]. 2010 Sep 15;26(18):2336–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20634204>
 47. University of California Santa Cruz GI. UCSC Genome Browser Home [Internet]. [cited 2019 Sep 2]. Available from: <https://genome.ucsc.edu/>
 48. LocusZoom - Create Plots of Genetic Data [Internet]. [cited 2019 Sep 5].

Available from: <http://locuszoom.org/>

49. Tam V, Patel N, Turcotte M, Bossé Y, Paré G, Meyre D. Benefits and limitations of genome-wide association studies. *Nat Rev Genet* [Internet]. 2019 Aug 8;20(8):467–84. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41576-019-0127-1>
50. Gallagher MD, Chen-Plotkin AS. The Post-GWAS Era: From Association to Function. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2018;102(5):717–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29727686>
51. Edwards SL, Beesley J, French JD, Dunning AM. Beyond GWASs: illuminating the dark road from association to function. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2013 Nov 7;93(5):779–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24210251>
52. Spain SL, Barrett JC. Strategies for fine-mapping complex traits. *Hum Mol Genet*. 2015;24(R1):R111–9.
53. Maurano MT, Humbert R, Rynes E, Thurman RE, Haugen E, Wang H, et al. Systematic localization of common disease-associated variation in regulatory DNA. *Science* [Internet]. 2012 Sep 7;337(6099):1190–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22955828>
54. Liu S, Wu M, Zhang B, Xiong X, Wang H, Zhou X. Analysis of genetic polymorphisms for age-related macular degeneration (AMD) in Chinese Tujia ethnic minority group. *BMC Med Genet* [Internet]. 2019 Jan 29;20(1):25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30696427>
55. Wang X, Cheng C-Y, Liao J, Sim X, Liu J, Chia K-S, et al. Evaluation of transethnic fine mapping with population-specific and cosmopolitan imputation reference panels in diverse Asian populations. *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2016 Apr;24(4):592–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26130488>
56. Wang W, Gawlik K, Lopez J, Wen C, Zhu J, Wu F, et al. Genetic and environmental factors strongly influence risk, severity and progression of age-related macular degeneration. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 2016;1:16016. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29263899>
57. Ding Y, Liu Y, Yan Q, Fritsche LG, Cook RJ, Clemons T, et al. Bivariate Analysis

- of Age-Related Macular Degeneration Progression Using Genetic Risk Scores. *Genetics* [Internet]. 2017;206(1):119–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28341650>
58. Paun CC, Lechanteur YTE, Groenewoud JMM, Altay L, Schick T, Daha MR, et al. A Novel Complotype Combination Associates with Age-Related Macular Degeneration and High Complement Activation Levels in vivo. *Sci Rep* [Internet]. 2016;6:26568. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27241480>
 59. Fan Q, Maranville JC, Fritsche L, Sim X, Cheung CMG, Chen LJ, et al. HDL-cholesterol levels and risk of age-related macular degeneration: a multiethnic genetic study using Mendelian randomization. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2017;46(6):1891–902. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29025108>
 60. Mogil LS, Andaleon A, Badalamenti A, Dickinson SP, Guo X, Rotter JI, et al. Genetic architecture of gene expression traits across diverse populations. *PLoS Genet* [Internet]. 2018;14(8):e1007586. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30096133>
 61. Strunz T, Grassmann F, Gayán J, Nahkuri S, Souza-Costa D, Maugeais C, et al. A mega-analysis of expression quantitative trait loci (eQTL) provides insight into the regulatory architecture of gene expression variation in liver. *Sci Rep* [Internet]. 2018 Apr 12;8(1):5865. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29650998>
 62. Kremlitzka M, Geerlings MJ, de Jong S, Bakker B, Nilsson SC, Fauser S, et al. Functional analyses of rare genetic variants in complement component C9 identified in patients with age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet* [Internet]. 2018 May 14; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29767720>
 63. Corominas J, Colijn JM, Geerlings MJ, Pauper M, Bakker B, Amin N, et al. Whole-Exome Sequencing in Age-Related Macular Degeneration Identifies Rare Variants in COL8A1, a Component of Bruch's Membrane. *Ophthalmology* [Internet]. 2018 Sep;125(9):1433–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29706360>
 64. Arbogast T, Iacono G, Chevalier C, Afinowi NO, Houbaert X, van Eede MC, et

- al. Mouse models of 17q21.31 microdeletion and microduplication syndromes highlight the importance of *Kansl1* for cognition. *PLoS Genet* [Internet]. 2017 Jul;13(7):e1006886. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28704368>
65. Rathore N, Ramani SR, Pantua H, Payandeh J, Bhangale T, Wuster A, et al. Paired Immunoglobulin-like Type 2 Receptor Alpha G78R variant alters ligand binding and confers protection to Alzheimer's disease. *PLoS Genet* [Internet]. 2018;14(11):e1007427. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30388101>
66. Olivares AM, Jelcick AS, Reinecke J, Leehy B, Haider A, Morrison MA, et al. Multimodal Regulation Orchestrates Normal and Complex Disease States in the Retina. *Sci Rep* [Internet]. 2017;7(1):690. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28386079>
67. Barben M, Schori C, Samardzija M, Grimm C. Targeting *Hif1a* rescues cone degeneration and prevents subretinal neovascularization in a model of chronic hypoxia. *Mol Neurodegener* [Internet]. 2018;13(1):12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29514656>
68. Bantsev V, Erickson R, Leipold D, Amaya C, Miller PE, Booler H, et al. Nonclinical Safety Assessment of Anti-Factor D: Key Strategies and Challenges for the Nonclinical Development of Intravitreal Biologics. *J Ocul Pharmacol Ther* [Internet]. 34(1–2):204–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29148965>
69. Fletcher EL, Jobling AI, Greferath U, Mills SA, Waugh M, Ho T, et al. Studying age-related macular degeneration using animal models. *Optom Vis Sci* [Internet]. 2014 Aug;91(8):878–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24978866>
70. Pennesi ME, Neuringer M, Courtney RJ. Animal models of age related macular degeneration. *Mol Aspects Med* [Internet]. 2012 Aug;33(4):487–509. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22705444>
71. van Lookeren Campagne M, LeCouter J, Yaspan BL, Ye W. Mechanisms of age-related macular degeneration and therapeutic opportunities. *J Pathol* [Internet]. 2014 Jan;232(2):151–64. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24105633>

72. Loeven MA, van Gemst JJ, Schophuizen CMS, Tilakaratna V, van den Heuvel LP, Day AJ, et al. A Novel Choroidal Endothelial Cell Line Has a Decreased Affinity for the Age-Related Macular Degeneration-Associated Complement Factor H Variant 402H. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2018;59(2):722–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29392318>
73. Melo E, Oertle P, Trepp C, Meistermann H, Burgoyne T, Sborgi L, et al. HtrA1 Mediated Intracellular Effects on Tubulin Using a Polarized RPE Disease Model. *EBioMedicine* [Internet]. 2018 Jan;27:258–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29269042>
74. Forest DL, Johnson L V, Clegg DO. Cellular models and therapies for age-related macular degeneration. *Dis Model Mech* [Internet]. 2015 May;8(5):421–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26035859>
75. Mack DL, Guan X, Wagoner A, Walker SJ, Childers MK. Disease-in-a-dish: the contribution of patient-specific induced pluripotent stem cell technology to regenerative rehabilitation. *Am J Phys Med Rehabil* [Internet]. 2014 Nov;93(11 Suppl 3):S155-68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25122102>
76. Jin Z-B, Okamoto S, Osakada F, Homma K, Assawachananont J, Hiramami Y, et al. Modeling retinal degeneration using patient-specific induced pluripotent stem cells. *PLoS One* [Internet]. 2011 Feb 10;6(2):e17084. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21347327>
77. Clarivate Analytics. Web of Science Databases [Internet]. Web of Science. [cited 2019 Apr 24]. Available from: <https://clarivate.com/products/web-of-science/databases/>
78. Clarivate Analytics. Web of Science Core Collection [Internet]. Web of Science. [cited 2019 Jul 23]. Available from: <https://clarivate.com/products/web-of-science/web-science-form/web-science-core-collection/>
79. Yanagi Y, Foo VHX, Yoshida A. Asian age-related macular degeneration: from basic science research perspective. *Eye (Lond)* [Internet]. 2019;33(1):34–49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30315261>

80. Fan R, Wang Y, Yan Q, Ding Y, Weeks DE, Lu Z, et al. Gene-Based Association Analysis for Censored Traits Via Fixed Effect Functional Regressions. *Genet Epidemiol* [Internet]. 2016 Feb;40(2):133–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26782979>
81. Horwitz T, Lam K, Chen Y, Xia Y, Liu C. A decade in psychiatric GWAS research [Internet]. Vol. 24, *Molecular Psychiatry*. NIH Public Access; 2019. p. 378–89. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6372350/>
82. Nusinowitz S, Wang Y, Kim P, Habib S, Baron R, Conley Y, et al. Retinal Structure in Pre-Clinical Age-Related Macular Degeneration. *Curr Eye Res* [Internet]. 2018;43(3):376–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29135322>
83. Cascella R, Strafella C, Longo G, Manzo L, Ragazzo M, De Felici C, et al. Assessing individual risk for AMD with genetic counseling, family history, and genetic testing. *Eye (Lond)* [Internet]. 2018;32(2):446–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28912512>
84. Shah RL, Guggenheim JA, UK Biobank Eye and Vision Consortium. Genome-wide association studies for corneal and refractive astigmatism in UK Biobank demonstrate a shared role for myopia susceptibility loci. *Hum Genet* [Internet]. 2018 Dec;137(11–12):881–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30306274>
85. Gharahkhani P, Burdon KP, Cooke Bailey JN, Hewitt AW, Law MH, Pasquale LR, et al. Analysis combining correlated glaucoma traits identifies five new risk loci for open-angle glaucoma. *Sci Rep* [Internet]. 2018;8(1):3124. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29449654>
86. Zernant J, Lee W, Collison FT, Fishman GA, Sergeev Y V, Schuerch K, et al. Frequent hypomorphic alleles account for a significant fraction of ABCA4 disease and distinguish it from age-related macular degeneration. *J Med Genet* [Internet]. 2017;54(6):404–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28446513>
87. Liu P, Thomson BR, Khalatyan N, Feng L, Liu X, Savas JN, et al. Selective permeability of mouse blood-aqueous barrier as determined by ¹⁵N-heavy isotope tracing and mass spectrometry. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet].

- 2018;115(36):9032–7. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30127000>
88. Schnabolk G, Parsons N, Obert E, Annamalai B, Nasarre C, Tomlinson S, et al. Delivery of CR2-fH Using AAV Vector Therapy as Treatment Strategy in the Mouse Model of Choroidal Neovascularization. *Mol Ther Methods Clin Dev* [Internet]. 2018 Jun 15;9:1–11. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29234687>
89. Tode J, Richert E, Koinzer S, Klettner A, von der Burchard C, Brinkmann R, et al. Thermal Stimulation of the Retina Reduces Bruch's Membrane Thickness in Age Related Macular Degeneration Mouse Models. *Transl Vis Sci Technol* [Internet]. 2018 May;7(3):2. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29736323>
90. Crowley MA, Delgado O, Will-Orrego A, Buchanan NM, Anderson K, Jaffee BD, et al. Induction of Ocular Complement Activation by Inflammatory Stimuli and Intraocular Inhibition of Complement Factor D in Animal Models. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2018;59(2):940–51. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29450541>
91. Rudolf M, Mir Mohi Sefat A, Miura Y, Tura A, Raasch W, Ranjbar M, et al. ApoA-I Mimetic Peptide 4F Reduces Age-Related Lipid Deposition in Murine Bruch's Membrane and Causes Its Structural Remodeling. *Curr Eye Res* [Internet]. 2018;43(1):135–46. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28972410>
92. Liu DJ, Peloso GM, Yu H, Butterworth AS, Wang X, Mahajan A, et al. Exome-wide association study of plasma lipids in >300,000 individuals. *Nat Genet* [Internet]. 2017 Dec;49(12):1758–66. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29083408>
93. Schlecht A, Leimbeck S V, Jäggle H, Feuchtinger A, Tamm ER, Braunger BM. Deletion of Endothelial Transforming Growth Factor- β Signaling Leads to Choroidal Neovascularization. *Am J Pathol* [Internet]. 2017 Nov;187(11):2570–89. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28823871>
94. Taylor-Walker G, Lynn SA, Keeling E, Munday R, Johnston DA, Page A, et al. The Alzheimer's-related amyloid beta peptide is internalised by R28 neuroretinal

- cells and disrupts the microtubule associated protein 2 (MAP-2). *Exp Eye Res* [Internet]. 2016 Dec;153:110–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27751744>
95. Oura Y, Nakamura M, Takigawa T, Fukushima Y, Wakabayashi T, Tsujikawa M, et al. High-Temperature Requirement A 1 Causes Photoreceptor Cell Death in Zebrafish Disease Models. *Am J Pathol* [Internet]. 2018 Dec;188(12):2729–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30273602>
 96. He J, Long C, Huang Z, Zhou X, Kuang X, Liu L, et al. PTEN Reduced UVB-Mediated Apoptosis in Retinal Pigment Epithelium Cells. *Biomed Res Int* [Internet]. 2017;2017:3681707. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28321407>
 97. Wang Y, Kim HJ, Sparrow JR. Quercetin and cyanidin-3-glucoside protect against photooxidation and photodegradation of A2E in retinal pigment epithelial cells. *Exp Eye Res* [Internet]. 2017;160:45–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28461203>
 98. Storti F, Raphael G, Griesser V, Klee K, Drawnel F, Willburger C, et al. Regulated efflux of photoreceptor outer segment-derived cholesterol by human RPE cells. *Exp Eye Res* [Internet]. 2017;165:65–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28943268>
 99. Annamalai B, Parsons N, Belhaj M, Brandon C, Potts J, Rohrer B. Encapsulated Cell Technology-Based Delivery of a Complement Inhibitor Reduces Choroidal Neovascularization in a Mouse Model. *Transl Vis Sci Technol* [Internet]. 2018 Mar;7(2):3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29576927>
 100. Wang J, Zibetti C, Shang P, Sripathi SR, Zhang P, Cano M, et al. ATAC-Seq analysis reveals a widespread decrease of chromatin accessibility in age-related macular degeneration. *Nat Commun* [Internet]. 2018;9(1):1364. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29636475>
 101. Maugeri A, Barchitta M, Mazzone MG, Giuliano F, Basile G, Agodi A. Resveratrol Modulates SIRT1 and DNMT Functions and Restores LINE-1 Methylation Levels in ARPE-19 Cells under Oxidative Stress and Inflammation. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2018 Jul 20;19(7). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30037017>

102. Yang J-W, Tseng M-L, Fu Y-M, Kang C-H, Cheng Y-T, Kuo P-H, et al. Printable Graphene Oxide Micropatterns for a Bio-Subretinal Chip. *Adv Healthc Mater* [Internet]. 2018 Sep;7(18):e1800365. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30051620>
103. Lyssenko NN, Haider N, Picataggi A, Cipollari E, Jiao W, Phillips MC, et al. Directional ABCA1-mediated cholesterol efflux and apoB-lipoprotein secretion in the retinal pigment epithelium. *J Lipid Res* [Internet]. 2018;59(10):1927–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30076206>
104. Hallam D, Collin J, Bojic S, Chichagova V, Buskin A, Xu Y, et al. An Induced Pluripotent Stem Cell Patient Specific Model of Complement Factor H (Y402H) Polymorphism Displays Characteristic Features of Age-Related Macular Degeneration and Indicates a Beneficial Role for UV Light Exposure. *Stem Cells* [Internet]. 2017;35(11):2305–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28913923>
105. Ghanbari M, Erkeland SJ, Xu L, Colijn JM, Franco OH, Dehghan A, et al. Genetic variants in microRNAs and their binding sites within gene 3'UTRs associate with susceptibility to age-related macular degeneration. *Hum Mutat* [Internet]. 2017;38(7):827–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28397307>
106. Swinkels M, Zhang JH, Tilakaratna V, Black G, Perveen R, McHarg S, et al. C-reactive protein and pentraxin-3 binding of factor H-like protein 1 differs from complement factor H: implications for retinal inflammation. *Sci Rep* [Internet]. 2018;8(1):1643. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29374201>
107. Vessey KA, Gu BJ, Jobling AI, Phipps JA, Greferath U, Tran MX, et al. Loss of Function of P2X7 Receptor Scavenger Activity in Aging Mice: A Novel Model for Investigating the Early Pathogenesis of Age-Related Macular Degeneration. *Am J Pathol* [Internet]. 2017 Aug;187(8):1670–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28628761>
108. Chen C-Y, Melo E, Jakob P, Friedlein A, Elsässer B, Goettig P, et al. N-Terminomics identifies HtrA1 cleavage of thrombospondin-1 with generation of a proangiogenic fragment in the polarized retinal pigment epithelial cell model of age-related macular degeneration. *Matrix Biol* [Internet]. 2018;70:84–101.

Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29572155>

109. Loyet KM, Hass PE, Sandoval WN, Morando A, Liu P, Shatz W, et al. In Vivo Stability Profiles of Anti-factor D Molecules Support Long-Acting Delivery Approaches. *Mol Pharm* [Internet]. 2019;16(1):86–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30444371>
110. Le KN, Gibiansky L, van Lookeren Campagne M, Good J, Davancaze T, Loyet KM, et al. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Lampalizumab Administered Intravitreally to Patients With Geographic Atrophy. *CPT pharmacometrics Syst Pharmacol* [Internet]. 2015 Oct;4(10):595–604. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26535160>
111. Fu Z, Liegl R, Wang Z, Gong Y, Liu C-H, Sun Y, et al. Adiponectin Mediates Dietary Omega-3 Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acid Protection Against Choroidal Neovascularization in Mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2017;58(10):3862–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28763559>
112. Andriessen EM, Wilson AM, Mawambo G, Dejda A, Miloudi K, Sennlaub F, et al. Gut microbiota influences pathological angiogenesis in obesity-driven choroidal neovascularization. *EMBO Mol Med* [Internet]. 2016;8(12):1366–79. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27861126>
113. Zekavat SM, Lu J, Maugeais C, Mazer NA. An in silico model of retinal cholesterol dynamics (RCD model): insights into the pathophysiology of dry AMD. *J Lipid Res* [Internet]. 2017;58(7):1325–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28442497>
114. Benedicto I, Lehmann GL, Ginsberg M, Nolan DJ, Bareja R, Elemento O, et al. Concerted regulation of retinal pigment epithelium basement membrane and barrier function by angiocrine factors. *Nat Commun* [Internet]. 2017;8:15374. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28524846>
115. Clark SJ, McHarg S, Tilakaratna V, Brace N, Bishop PN. Bruch's Membrane Compartmentalizes Complement Regulation in the Eye with Implications for Therapeutic Design in Age-Related Macular Degeneration. *Front Immunol* [Internet]. 2017;8:1778. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29312308>

116. Ma W, Zhang Y, Gao C, Fariss RN, Tam J, Wong WT. Monocyte infiltration and proliferation reestablish myeloid cell homeostasis in the mouse retina following retinal pigment epithelial cell injury. *Sci Rep* [Internet]. 2017;7(1):8433. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28814744>
117. Ikram MA, Brusselle GGO, Murad SD, van Duijn CM, Franco OH, Goedegebure A, et al. The Rotterdam Study: 2018 update on objectives, design and main results. *Eur J Epidemiol* [Internet]. 2017;32(9):807–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29064009>
118. Smith M. DNA Sequence Analysis in Clinical Medicine, Proceeding Cautiously. *Front Mol Biosci* [Internet]. 2017;4:24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28516087>
119. Chaitankar V, Karakulah G, Ratnapriya R, Giuste FO, Brooks MJ, Swaroop A. Next generation sequencing technology and genomewide data analysis: Perspectives for retinal research. *Prog Retin Eye Res* [Internet]. 2016;55:1–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27297499>
120. Ricklin D, Reis ES, Mastellos DC, Gros P, Lambris JD. Complement component C3 - The “Swiss Army Knife” of innate immunity and host defense. *Immunol Rev* [Internet]. 2016;274(1):33–58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27782325>
121. Parente R, Clark SJ, Inforzato A, Day AJ. Complement factor H in host defense and immune evasion. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2017;74(9):1605–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27942748>
122. Treister AD, Nesper PL, Fayed AE, Gill MK, Mirza RG, Fawzi AA. Prevalence of Subclinical CNV and Choriocapillaris Nonperfusion in Fellow Eyes of Unilateral Exudative AMD on OCT Angiography. *Transl Vis Sci Technol* [Internet]. 2018 Sep;7(5):19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30280004>
123. Grassmann F, Mengelkamp J, Brandl C, Harsch S, Zimmermann ME, Linkohr B, et al. A Deep Learning Algorithm for Prediction of Age-Related Eye Disease Study Severity Scale for Age-Related Macular Degeneration from Color Fundus Photography. *Ophthalmology* [Internet]. 2018 Sep;125(9):1410–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29653860>

124. Monés J, Biarnés M. Geographic atrophy phenotype identification by cluster analysis. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2018;102(3):388–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28729371>
125. Ferrara D, Silver RE, Louzada RN, Novais EA, Collins GK, Seddon JM. Optical Coherence Tomography Features Preceding the Onset of Advanced Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2017;58(9):3519–29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28715590>
126. Brandl C, Breinlich V, Stark KJ, Enzinger S, Aßenmacher M, Olden M, et al. Features of Age-Related Macular Degeneration in the General Adults and Their Dependency on Age, Sex, and Smoking: Results from the German KORA Study. *PLoS One* [Internet]. 2016;11(11):e0167181. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27893849>
127. Delcourt C, Souied E, Sanchez A, Bandello F, STARS Survey Group. Development and Validation of a Risk Score for Age-Related Macular Degeneration: The STARS Questionnaire. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2017;58(14):6399–407. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29260196>
128. Loss J, Müller D, Weigl J, Helbig H, Brandl C, Heid IM, et al. Views of ophthalmologists on the genetics of age-related macular degeneration: Results of a qualitative study. *PLoS One* [Internet]. 2018;13(12):e0209328. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30571778>
129. Tuo J, Bojanowski CM, Zhou M, Shen D, Ross RJ, Rosenberg KL, et al. Murine *Ccl2/Cx3cr1* deficiency results in retinal lesions mimicking human age-related macular degeneration. *Investig Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2007 Aug;48(8):3827–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17652758>
130. Chan C-C, Ross RJ, Shen D, Ding X, Majumdar Z, Bojanowski CM, et al. *Ccl2/Cx3cr1*-Deficient Mice: An Animal Model for Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmic Res* [Internet]. 2008;40(3–4):124. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18421225>
131. Verma V, Sauer T, Chan C-C, Zhou M, Zhang C, Maminishkis A, et al. Constancy

- of ERp29 expression in cultured retinal pigment epithelial cells in the Ccl2/Cx3cr1 deficient mouse model of age-related macular degeneration. *Curr Eye Res* [Internet]. 2008 Aug;33(8):701–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18696346>
132. Huang C, Wang JJ, Jing G, Li J, Jin C, Yu Q, et al. Erp29 attenuates cigarette smoke extract–induced endoplasmic reticulum stress and mitigates tight junction damage in retinal pigment epithelial cells. *Investig Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2015 Oct 2;56(11):6196–207. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26431474>
133. Hallak JA, De Sisternes L, Osborne A, Yaspan B, Rubin DL, Leng T. Imaging, Genetic, and Demographic Factors Associated with Conversion to Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol* [Internet]. 2019 Jul 1;137(7):738. Available from: <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaophthalmol.2019.0868>
134. Ramin S, Soheilian M, Habibi G, Ghazavi R, Gharebaghi R, Heidary F. Age-Related Macular Degeneration: A Scientometric Analysis. *Med hypothesis, Discov Innov Ophthalmol J* [Internet]. 2015;4(2):39–49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26060829>
135. Chapman NA, Jacobs RJ, Braakhuis AJ. Role of diet and food intake in age-related macular degeneration: a systematic review. *Clin Experiment Ophthalmol* [Internet]. 2019 Jan;47(1):106–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29927057>
136. Abbass T, Dolan RD, Laird BJ, McMillan DC. The Relationship between Imaging-Based Body Composition Analysis and the Systemic Inflammatory Response in Patients with Cancer: A Systematic Review. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2019 Sep 4;11(9). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31487957>
137. Moghoofei M, Azimzadeh Jamalkandi S, Moein M, Salimian J, Ahmadi A. Bacterial infections in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Infection* [Internet]. 2019 Sep 3; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31482316>
138. Santos SC Dos, Konstanyner T, Cocco RR. Effects of probiotics in the treatment

- of food hypersensitivity in children: a systematic review. *Allergol Immunopathol (Madr)* [Internet]. 2019 Aug 30; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31477401>
139. Petermann-Rocha F, Balntzi V, Gray SR, Lara J, Ho FK, Pell JP, et al. Global prevalence of sarcopenia and severe sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* [Internet]. 2022;13(1):86–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34816624>
 140. Cucinella G, Di Buono G, Geraci G, Ricupati F, Gullo G, Maienza E, et al. Uterine Involvement in Klippel-Trenaunay Syndrome: A Rare But Relevant Event. Review of the Literature. *Front Surg* [Internet]. 2022;9:893320. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35647021>
 141. Ma L, Dou H-L, Wu Y-Q, Huang Y-M, Huang Y-B, Xu X-R, et al. Lutein and zeaxanthin intake and the risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr* [Internet]. 2012 Feb;107(3):350–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21899805>
 142. Renata Rissatto Lago M, da Cruz Fernandes L, Araujo Gomes Alves A, Carolina Guimarães de Oliveira A, Leônidas Oliveira de Andrade C, Salles C, et al. Dysfunction of the auditory system in sickle cell anemia: a systematic review with meta-analysis. *Trop Med Int Health* [Internet]. 2019 Sep 8; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31495037>
 143. Li N, Li P, Lu Y, Wang Z, Li J, Liu X, et al. Effects of resistance training on exercise capacity in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis and systematic review. *Aging Clin Exp Res* [Internet]. 2019 Sep 7; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31494915>
 144. Diaz-Canestro C, Montero D. Sex Dimorphism of VO₂max Trainability: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sports Med* [Internet]. 2019 Sep 7; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31494865>
 145. Prieske O, Dalager T, Herz M, Hortobagyi T, Sjøgaard G, Søgaard K, et al. Effects of Physical Exercise Training in the Workplace on Physical Fitness: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sports Med* [Internet]. 2019 Sep 7; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31494864>

146. Mendrala K, Kosiński S, Podsiadło P, Pasquier M, Paal P, Mazur P, et al. The Efficacy of Renal Replacement Therapy for Rewarming of Patients in Severe Accidental Hypothermia-Systematic Review of the Literature. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2021;18(18). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34574562>
147. Juloski J, Radovic I, Goracci C, Vulicevic ZR, Ferrari M. Ferrule effect: a literature review. *J Endod* [Internet]. 2012 Jan;38(1):11–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22152612>
148. Das K, Buchholz N. Benign prostate hyperplasia and nutrition. *Clin Nutr ESPEN* [Internet]. 2019 Oct;33:5–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31451276>
149. Discepoli N, Mirra R, Ferrari M. Efficacy of Enamel Derivatives to Improve Keratinized Tissue as Adjunct to Coverage of Gingival Recessions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mater (Basel, Switzerland)* [Internet]. 2019 Aug 30;12(17). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31480232>
150. Ridwan ES, Hadi H, Wu Y-L, Tsai P-S. Effects of Transitional Care on Hospital Readmission and Mortality Rate in Subjects With COPD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Respir Care* [Internet]. 2019 Sep;64(9):1146–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31467155>
151. McHugh C, Hind K, Davey D, Wilson F. Cardiovascular Health of Retired Field-Based Athletes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Orthop J Sport Med* [Internet]. 2019 Aug;7(8):2325967119862750. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31457065>
152. Morello W, Vianello FA, Proverbio E, Peruzzi L, Pasini A, Montini G. COVID-19 and idiopathic nephrotic syndrome in children: systematic review of the literature and recommendations from a highly affected area. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2022;37(4):757–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34687377>
153. Chenchula S, Karunakaran P, Sharma S, Chavan M. Current evidence on efficacy of COVID-19 booster dose vaccination against the Omicron variant: A systematic review. *J Med Virol* [Internet]. 2022 Jul;94(7):2969–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35246846>

154. Blümle A, Lagrèze WA, Motschall E. Systematische Literaturrecherche in PubMed: Eine Kurzanleitung. *Ophthalmologe*. 2018;115(3):243–60.
155. U.S. National Library of Medicine. Medical Subject Headings [Internet]. [cited 2019 Sep 30]. Available from: <https://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>
156. Piper RJ. How to write a systematic literature review: a guide for medical students. *Natl AMR* [Internet]. 2013;1(2):1–8. Available from: <http://cures.cardiff.ac.uk/files/2014/10/NSAMR-Systematic-Review.pdf>
<http://cures.cardiff.ac.uk/files/2014/.../NSAMR-Systematic-Review.pdf>
157. Miovský M, Noel J, Pates R, Čablová L. How to Write a Systematic Review Article and Meta-Analysis. *Publ Addict Sci A Guid Perplexed*. 2017;173–89.
158. Hellwege JN, Stallings S, Torstenson ES, Carroll R, Borthwick KM, Brilliant MH, et al. Heritability and genome-wide association study of benign prostatic hyperplasia (BPH) in the eMERGE network. *Sci Rep* [Internet]. 2019 Apr 15;9(1):6077. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30988330>
159. Rashkin MD, Bowes J, Dunaway K, Dhaliwal J, Loomis E, Riffle S, et al. Genetic counseling, 2030: An on-demand service tailored to the needs of a price conscious, genetically literate, and busy world. *J Genet Couns* [Internet]. 2019 Apr;28(2):456–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30964579>
160. Sheu S-J, Chen J-L, Bee Y-S, Lin S-H, Shu C-W. ERBB2-modulated ATG4B and autophagic cell death in human ARPE19 during oxidative stress. *PLoS One* [Internet]. 2019;14(3):e0213932. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30870514>
161. Usategui-Martín R, Pastor-Idoate S, Chamorro AJ, Fernández I, Fernández-Bueno I, Marcos-Martín M, et al. Meta-analysis of the rs243865 MMP-2 polymorphism and age-related macular degeneration risk. *PLoS One* [Internet]. 2019;14(3):e0213624. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30845235>
162. Licher S, van der Willik KD, Vinke EJ, Yilmaz P, Fani L, Schagen SB, et al. Alzheimer's disease as a multistage process: an analysis from a population-

- based cohort study. *Aging (Albany NY)* [Internet]. 2019 Feb 27;11(4):1163–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30811346>
163. Ma W, Silverman SM, Zhao L, Villasmil R, Campos MM, Amaral J, et al. Absence of TGF β signaling in retinal microglia induces retinal degeneration and exacerbates choroidal neovascularization. *Elife* [Internet]. 2019 Jan 22;8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30666961>
164. Krogh Nielsen M, Subhi Y, Molbech CR, Falk MK, Nissen MH, Sørensen TL. Systemic Levels of Interleukin-6 Correlate With Progression Rate of Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2019;60(1):202–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30644965>
165. Porter LF, Saptarshi N, Fang Y, Rathi S, den Hollander AI, de Jong EK, et al. Whole-genome methylation profiling of the retinal pigment epithelium of individuals with age-related macular degeneration reveals differential methylation of the SKI, GTF2H4, and TNXB genes. *Clin Epigenetics* [Internet]. 2019;11(1):6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30642396>
166. Wang M, Xu S. Statistical power in genome-wide association studies and quantitative trait locus mapping. *Heredity (Edinb)* [Internet]. 2019 Sep;123(3):287–306. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30858595>
167. Ball RD. Designing a GWAS: power, sample size, and data structure. *Methods Mol Biol* [Internet]. 2013;1019:37–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23756887>
168. Kichaev G, Bhatia G, Loh P-R, Gazal S, Burch K, Freund MK, et al. Leveraging Polygenic Functional Enrichment to Improve GWAS Power. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2019 Jan 3;104(1):65–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30595370>
169. Cheung GCM, Lai TYY, Gomi F, Ruamviboonsuk P, Koh A, Lee WK. Anti-VEGF Therapy for Neovascular AMD and Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Asia-Pacific J Ophthalmol (Philadelphia, Pa)* [Internet]. 6(6):527–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28971633>

170. Nowak JZ. Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy. *Pharmacol Rep* [Internet]. 58(3):353–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16845209>
171. Rakoczy EP. Gene therapy for the long term treatment of wet AMD. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2017;390(10089):6–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28526492>
172. Veluswamy B, Lee A, Mirza RG, Gill MK. Correlation of Baseline Visual Acuity with Outcomes of Treatment with Anti-VEGF in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Clin Ophthalmol* [Internet]. 2020;14:1565–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32606571>
173. Hosseini H, Rabina G, Pettenkofer M, Au A, Chehaibou I, Heilweil G, et al. Clinical characteristics and visual outcomes of non-resolving subretinal fluid in neovascular AMD despite continuous monthly anti-VEGF injections: a long-term follow-up. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* [Internet]. 2021 May;259(5):1153–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33245430>
174. Lee A, G Garg P, T Lyon A, Mirza R, K Gill M. Long-term Outcomes of Treat and Extend Regimen of Anti-vascular Endothelial Growth Factor in Neovascular Age-related Macular Degeneration. *J Ophthalmic Vis Res* [Internet]. 2020 Jul 29;15(3):331–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32864064>
175. Bryan JM, Fufa TD, Bharti K, Brooks BP, Hufnagel RB, McGaughey DM. Identifying core biological processes distinguishing human eye tissues with precise systems-level gene expression analyses and weighted correlation networks. *Hum Mol Genet* [Internet]. 2018;27(19):3325–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30239781>
176. Liao S-M, Zheng W, Zhu J, Lewis CA, Delgado O, Crowley MA, et al. Specific correlation between the major chromosome 10q26 haplotype conferring risk for age-related macular degeneration and the expression of HTRA1. *Mol Vis* [Internet]. 2017;23:318–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28659708>
177. GTEx Consortium. The Genotype-Tissue Expression (GTEx) project. *Nat Genet* [Internet]. 2013 Jun;45(6):580–5. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23715323>

178. Westra HJ, Franke L. From genome to function by studying eQTLs. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* [Internet]. 2014;1842(10):1896–902. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.04.024>
179. GTEx Consortium. Human genomics. The Genotype-Tissue Expression (GTEx) pilot analysis: multitissue gene regulation in humans. *Science* [Internet]. 2015 May 8;348(6235):648–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25954001>
180. Rosenberg NA, Pritchard JK, Weber JL, Cann HM, Kidd KK, Zhivotovsky LA, et al. Genetic structure of human populations. *Science* [Internet]. 2002 Dec 20;298(5602):2381–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12493913>
181. Cardon LR, Palmer LJ. Population stratification and spurious allelic association. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2003 Feb 15;361(9357):598–604. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12598158>
182. Ziv E, Burchard EG. Human population structure and genetic association studies. *Pharmacogenomics* [Internet]. 2003 Jul;4(4):431–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12831322>
183. Tiwari HK, Barnholtz-Sloan J, Wineinger N, Padilla MA, Vaughan LK, Allison DB. Review and evaluation of methods correcting for population stratification with a focus on underlying statistical principles. *Hum Hered* [Internet]. 2008;66(2):67–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18382087>
184. Nielsen R. Population genetic analysis of ascertained SNP data. *Hum Genomics* [Internet]. 2004 Mar;1(3):218–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15588481>
185. Barrett JC, Cardon LR. Evaluating coverage of genome-wide association studies. *Nat Genet* [Internet]. 2006 Jun;38(6):659–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16715099>
186. Wray NR. Allele frequencies and the r^2 measure of linkage disequilibrium: impact on design and interpretation of association studies. *Twin Res Hum Genet* [Internet]. 2005 Apr;8(2):87–94. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15901470>

187. International HapMap Consortium. The International HapMap Project. *Nature* [Internet]. 2003 Dec 18;426(6968):789–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14685227>
188. Jakobsson M, Scholz SW, Scheet P, Gibbs JR, VanLiere JM, Fung H-C, et al. Genotype, haplotype and copy-number variation in worldwide human populations. *Nature* [Internet]. 2008 Feb 21;451(7181):998–1003. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18288195>
189. Teo Y-Y, Small KS, Kwiatkowski DP. Methodological challenges of genome-wide association analysis in Africa. *Nat Rev Genet* [Internet]. 2010 Feb;11(2):149–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20084087>
190. Campbell MC, Tishkoff SA. African genetic diversity: implications for human demographic history, modern human origins, and complex disease mapping. *Annu Rev Genomics Hum Genet* [Internet]. 2008;9:403–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18593304>
191. Ma L, Liu K, Tsujikawa M, Chen H, Brelen ME, Chan VCK, et al. Association of ABCG1 With Neovascular Age-Related Macular Degeneration and Polypoidal Choroidal Vasculopathy in Chinese and Japanese. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2016 Oct 1;57(13):5758–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27787563>
192. Ma L, Brelen ME, Tsujikawa M, Chen H, Chu WK, Lai TYY, et al. Identification of ANGPT2 as a New Gene for Neovascular Age-Related Macular Degeneration and Polypoidal Choroidal Vasculopathy in the Chinese and Japanese Populations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2017;58(2):1076–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28192798>
193. Fan Q, Cheung CMG, Chen LJ, Yamashiro K, Ahn J, Laude A, et al. Shared genetic variants for polypoidal choroidal vasculopathy and typical neovascular age-related macular degeneration in East Asians. *J Hum Genet* [Internet]. 2017 Dec;62(12):1049–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28835638>
194. Lim TH, Laude A, Tan CSH. Polypoidal choroidal vasculopathy: an angiographic

- discussion. *Eye (Lond)* [Internet]. 2010 Mar;24(3):483–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20075967>
195. Sho K, Takahashi K, Yamada H, Wada M, Nagai Y, Otsuji T, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: incidence, demographic features, and clinical characteristics. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)* [Internet]. 2003 Oct;121(10):1392–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14557174>
 196. Zhang X, Sivaprasad S. Drusen and pachydrusen: the definition, pathogenesis, and clinical significance. *Eye (Lond)* [Internet]. 2021;35(1):121–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33208847>
 197. Hua R, Duan J, Zhang M. Pachychoroid Spectrum Disease: Underlying Pathology, Classification, and Phenotypes. *Curr Eye Res* [Internet]. 2021;46(10):1437–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34114902>
 198. Cheung CMG, Lai TYY, Ruamviboonsuk P, Chen SJ, Chen Y, Freund KB, et al. Polypoidal Choroidal Vasculopathy: Definition, Pathogenesis, Diagnosis, and Management [Internet]. Vol. 125, *Ophthalmology*. Elsevier; 2018. p. 708–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29331556>
 199. Palkar AH, Khetan V. Polypoidal choroidal vasculopathy: An update on current management and review of literature [Internet]. Vol. 9, *Taiwan Journal of Ophthalmology*. Wolters Kluwer -- Medknow Publications; 2019. p. 72–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31198666>
 200. Fenner BJ, Cheung CMG, Sim SS, Lee WK, Staurenghi G, Lai TYY, et al. Evolving treatment paradigms for PCV. *Eye (Lond)* [Internet]. 2022;36(2):257–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34262165>
 201. Takahashi K, Iida T, Ishida S, Crawford B, Sakai Y, Mochizuki A, et al. Effectiveness of Current Treatments for Wet Age-Related Macular Degeneration in Japan: A Systematic Review and Pooled Data Analysis. *Clin Ophthalmol* [Internet]. 2022;16:531–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35250261>
 202. Borooah S, Sim PY, Phatak S, Moraes G, Wu CY, Cheung CMG, et al.

- Pachychoroid spectrum disease. *Acta Ophthalmol* [Internet]. 2021 Sep;99(6):e806–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33258304>
203. Gallego-Pinazo R, Dolz-Marco R, Gómez-Ulla F, Mrejen S, Freund KB. Pachychoroid diseases of the macula. *Med hypothesis, Discov Innov Ophthalmol J* [Internet]. 2014;3(4):111–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25756060>
204. Warrow DJ, Hoang Q V, Freund KB. Pachychoroid pigment epitheliopathy. *Retina* [Internet]. 2013 Sep;33(8):1659–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23751942>
205. Yamashiro K, Hosoda Y, Miyake M, Ooto S, Tsujikawa A. Characteristics of Pachychoroid Diseases and Age-Related Macular Degeneration: Multimodal Imaging and Genetic Backgrounds. *J Clin Med* [Internet]. 2020 Jun 29;9(7). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32610483>
206. Siedlecki J, Schworm B, Priglinger SG. The Pachychoroid Disease Spectrum- and the Need for a Uniform Classification System. *Ophthalmol Retin* [Internet]. 2019;3(12):1013–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31810570>
207. Mazzeo TJMM, Leber HM, da Silva AG, Freire RCM, Barbosa GCS, Criado GG, et al. Pachychoroid disease spectrum: review article. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* [Internet]. 2022 Mar;260(3):723–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34648069>
208. UNESCO Institute for Statistics. How much does your country invest in R&D? [Internet]. [cited 2019 Sep 12]. Available from: <http://uis.unesco.org/apps/visualisations/research-and-development-spending/>
209. Coles E, Mensah GA. Geography of Genetics and Genomics Research Funding in Africa. *Glob Heart* [Internet]. 2017;12(2):173–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28867288>
210. Chakma J, Sun GH, Steinberg JD, Sammut SM, Jagsi R. Asia’s ascent--global trends in biomedical R&D expenditures. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Jan 2;370(1):3–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24382062>

211. Reuters. Direct-to-Consumer Genetic testing will surge at 18%+ GAGR up to 2024.
212. Ugalmugale S. DTC Genetic Testing Market size to exceed \$2.5bn by 2025 [Internet]. [cited 2019 Sep 29]. Available from: <https://www.gminsights.com/pressrelease/direct-to-consumer-dtc-genetic-testing-market>
213. Shavers-Hornaday VL, Lynch CF, Burmeister LF, Torner JC. Why are African Americans under-represented in medical research studies? Impediments to participation. *Ethn Health* [Internet]. 2(1–2):31–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9395587>
214. Jones N, Marks R, Roberto R, Ríos-Vargas M. 2020 Census Illuminates Racial and Ethnic Composition of the Country [Internet]. 2021. Available from: <https://www.census.gov/library/stories/2021/08/improved-race-ethnicity-measures-reveal-united-states-population-much-more-multiracial.html#:~:text=In 2020%2C the Black or,million and 12.6%25 in 2010>.
215. White RM. Unraveling the Tuskegee Study of Untreated Syphilis. *Arch Intern Med* [Internet]. 2000 Mar 13;160(5):585–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10724044>
216. McCallum JM, Arekere DM, Green BL, Katz R V, Rivers BM. Awareness and knowledge of the U.S. Public Health Service syphilis study at Tuskegee: implications for biomedical research. *J Health Care Poor Underserved* [Internet]. 2006 Nov;17(4):716–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17242526>
217. Alsan M, Wanamaker M. TUSKEGEE AND THE HEALTH OF BLACK MEN. *Q J Econ* [Internet]. 2018 Feb;133(1):407–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30505005>
218. Stebbing J, Bower M. Lessons for HIV from Tuskegee. *J HIV Ther* [Internet]. 2004 Sep;9(3):50–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15534560>
219. 1000 Genomes Project Consortium, Auton A, Brooks LD, Durbin RM, Garrison EP, Kang HM, et al. A global reference for human genetic variation. *Nature*

- [Internet]. 2015 Oct 1;526(7571):68–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26432245>
220. Rosenberg NA, Huang L, Jewett EM, Szpiech ZA, Jankovic I, Boehnke M. Genome-wide association studies in diverse populations. *Nat Rev Genet* [Internet]. 2010 May;11(5):356–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20395969>
221. PRB. 2018 World Population Data Sheet With Focus on Changing Age Structures [Internet]. [cited 2019 Sep 12]. Available from: <https://www.prb.org/2018-world-population-data-sheet-with-focus-on-changing-age-structures/>
222. Mishima H, Kondo K. Extrusion of lysosomal bodies from apical mouse retinal pigment epithelium. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* [Internet]. 1981;216(3):209–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6910358>
223. Zeiss CJ. Animals as models of age-related macular degeneration: an imperfect measure of the truth. *Vet Pathol* [Internet]. 2010 May;47(3):396–413. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20382825>
224. Winkler PA, Occelli LM, Petersen-Jones SM. Large Animal Models of Inherited Retinal Degenerations: A Review. *Cells* [Internet]. 2020;9(4). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32260251>
225. Volland S, Esteve-Rudd J, Hoo J, Yee C, Williams DS. A comparison of some organizational characteristics of the mouse central retina and the human macula. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(4):e0125631. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25923208>
226. Ramkumar HL, Zhang J, Chan C-C. Retinal ultrastructure of murine models of dry age-related macular degeneration (AMD). *Prog Retin Eye Res* [Internet]. 2010 May;29(3):169–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20206286>
227. Luhmann UFO, Robbie S, Munro PMG, Barker SE, Duran Y, Luong V, et al. The drusenlike phenotype in aging *Ccl2*-knockout mice is caused by an accelerated accumulation of swollen autofluorescent subretinal macrophages. *Invest*

- Ophthalmol Vis Sci [Internet]. 2009 Dec;50(12):5934–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19578022>
228. Mullins RF, Russell SR, Anderson DH, Hageman GS. Drusen associated with aging and age-related macular degeneration contain proteins common to extracellular deposits associated with atherosclerosis, elastosis, amyloidosis, and dense deposit disease. *FASEB J* [Internet]. 2000 May;14(7):835–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10783137>
229. Ishibashi T, Sorgente N, Patterson R, Ryan SJ. Pathogenesis of drusen in the primate. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 1986 Feb;27(2):184–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2417981>
230. Gouras P, Ivert L, Landauer N, Mattison JA, Ingram DK, Neuringer M. Drusenoid maculopathy in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*): effects of age and gender. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* [Internet]. 2008 Oct;246(10):1395–402. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18709381>
231. Walker RL. Beyond Primates: Research Protections and Animal Moral Value. *Hastings Cent Rep* [Internet]. 2016;46(4):28–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27417867>
232. Dikshit RK. Animal experiments: confusion, contradiction, and controversy. *Indian J Pharmacol* [Internet]. 44(6):661–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23248389>
233. Andersen ML, Winter LMF. Animal models in biological and biomedical research - experimental and ethical concerns. *An Acad Bras Cienc* [Internet]. 2019;91(suppl 1):e20170238. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28876358>
234. Ryan SJ. The development of an experimental model of subretinal neovascularization in disciform macular degeneration. *Trans Am Ophthalmol Soc* [Internet]. 1979;77:707–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/94717>
235. Dobi ET, Puliafito CA, Destro M. A new model of experimental choroidal neovascularization in the rat. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)* [Internet]. 1989 Feb;107(2):264–9. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2464985>

236. Tobe T, Ortega S, Luna JD, Ozaki H, Okamoto N, Derevjani NL, et al. Targeted disruption of the FGF2 gene does not prevent choroidal neovascularization in a murine model. *Am J Pathol* [Internet]. 1998 Nov;153(5):1641–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9811357>
237. Miller H, Miller B, Ishibashi T, Ryan SJ. Pathogenesis of laser-induced choroidal subretinal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 1990 May;31(5):899–908. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1692312>
238. Miller JW, Adamis AP, Shima DT, D'Amore PA, Moulton RS, O'Reilly MS, et al. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is temporally and spatially correlated with ocular angiogenesis in a primate model. *Am J Pathol* [Internet]. 1994 Sep;145(3):574–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7521577>
239. Campa C, Kasman I, Ye W, Lee WP, Fuh G, Ferrara N. Effects of an anti-VEGF-A monoclonal antibody on laser-induced choroidal neovascularization in mice: optimizing methods to quantify vascular changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2008 Mar;49(3):1178–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18326747>
240. Maminishkis A, Chen S, Jalickee S, Banzon T, Shi G, Wang FE, et al. Confluent monolayers of cultured human fetal retinal pigment epithelium exhibit morphology and physiology of native tissue. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2006 Aug;47(8):3612–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16877436>
241. Carlson C, Koonce C, Aoyama N, Einhorn S, Fiene S, Thompson A, et al. Phenotypic screening with human iPS cell-derived cardiomyocytes: HTS-compatible assays for interrogating cardiac hypertrophy. *J Biomol Screen* [Internet]. 2013 Dec;18(10):1203–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24071917>
242. Wahlin KJ, Maruotti J, Zack DJ. Modeling retinal dystrophies using patient-derived induced pluripotent stem cells. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2014;801:157–64. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24664693>

243. Phillips MJ, Perez ET, Martin JM, Reshel ST, Wallace KA, Capowski EE, et al. Modeling human retinal development with patient-specific induced pluripotent stem cells reveals multiple roles for visual system homeobox 2. *Stem Cells* [Internet]. 2014 Jun;32(6):1480–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24532057>
244. Gamm DM, Phillips MJ, Singh R. Modeling retinal degenerative diseases with human iPS-derived cells: current status and future implications. *Expert Rev Ophthalmol* [Internet]. 2013 Jun 1;8(3):213–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24039627>
245. Cowan CS, Renner M, De Gennaro M, Gross-Scherf B, Goldblum D, Hou Y, et al. Cell Types of the Human Retina and Its Organoids at Single-Cell Resolution. *Cell* [Internet]. 2020;182(6):1623-1640.e34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32946783>
246. Afanasyeva TA V, Corral-Serrano JC, Garanto A, Roepman R, Cheetham ME, Collin RWJ. A look into retinal organoids: methods, analytical techniques, and applications. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2021 Oct;78(19–20):6505–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34420069>
247. Bellapianta A, Cetkovic A, Bolz M, Salti A. Retinal Organoids and Retinal Prostheses: An Overview. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Mar 8;23(6). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35328339>
248. Kruczek K, Swaroop A. Pluripotent stem cell-derived retinal organoids for disease modeling and development of therapies. *Stem Cells* [Internet]. 2020;38(10):1206–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32506758>
249. Williams AM, Stamer WD, Allingham RR. Increasing the Availability and Quality of Donor Eyes for Research. *JAMA Ophthalmol* [Internet]. 2016 Apr;134(4):351–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26768017>
250. Sohn EH, Khanna A, Tucker BA, Abramoff MD, Stone EM, Mullins RF. Structural and biochemical analyses of choroidal thickness in human donor eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2014 Mar 6;55(3):1352–60. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24519422>
251. Chirco KR, Lewis CJ, Scheetz TE, Johnston RM, Tucker BA, Stone EM, et al. Evaluation of sFLT1 protein levels in human eyes with the FLT1 rs9943922 polymorphism. *Ophthalmic Genet* [Internet]. 39(1):68–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28949775>
 252. Devaney S. Rewards and incentives for the provision of human tissue for research. *J Med Ethics* [Internet]. 2014 Jan;40(1):48–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23665855>
 253. Mahomed S, Nöthling-Slabbert M, Pepper MS. Ownership and human tissue - the legal conundrum: A response to Jordaan's critique. *S Afr Med J* [Internet]. 2017;107(3):196–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28281422>
 254. Martin DE, Kelly R, Jones GLA, Machin H, Pollock GA. Ethical Issues in Transnational Eye Banking. *Cornea* [Internet]. 2017 Feb;36(2):252–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28060077>
 255. Mitchell SL, Uppal K, Williamson SM, Liu K, Burgess LG, Tran V, et al. The Carnitine Shuttle Pathway is Altered in Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2018;59(12):4978–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30326066>
 256. abpi. Worldwide pharmaceutical company R&D expenditure by country [Internet]. [cited 2019 Sep 12]. Available from: <https://www.abpi.org.uk/facts-and-figures/science-and-innovation/worldwide-pharmaceutical-company-rd-expenditure-by-country/>
 257. Mousnad MA, Shafie AA, Ibrahim MI. Systematic review of factors affecting pharmaceutical expenditures. *Health Policy* [Internet]. 2014 Jun;116(2–3):137–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24726509>
 258. Jayasundara K, Hollis A, Krahn M, Mamdani M, Hoch JS, Grootendorst P. Estimating the clinical cost of drug development for orphan versus non-orphan drugs. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2019;14(1):12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30630499>
 259. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. The

Pharmaceutical Industry in Figures THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY : A KEY ASSET TO SCIENTIFIC AND MEDICAL PROGRESS. 2018;28.

260. Schlötzer-Schrehardt U, Cursiefen C. Grundlagenforschung in der Augenheilkunde in Deutschland im internationalen Kontext Basic research in ophthalmology in Germany and its international context. *Der Ophthalmol.* 2017;114(9):804–11.
261. Li H, Chintalapudi SR, Jablonski MM. Current drug and molecular therapies for the treatment of atrophic age-related macular degeneration: phase I to phase III clinical development. *Expert Opin Investig Drugs* [Internet]. 2017 Oct;26(10):1103–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28816076>
262. Al-Zamil WM, Yassin SA. Recent developments in age-related macular degeneration: a review. *Clin Interv Aging* [Internet]. 2017;12:1313–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28860733>
263. Schwartz SG, Brantley MA, Kovach JL, Grzybowski A. Hot Topics in Pharmacogenetics of Age-Related Macular Degeneration. *Curr Pharm Des* [Internet]. 2017;23(4):547–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27928964>
264. Ferrara N, Adamis AP. Ten years of anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2016;15(6):385–403. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26775688>
265. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Oct 5;355(14):1419–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17021318>
266. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Oct 5;355(14):1432–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17021319>
267. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-

- related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2009 Jul;148(1):43-58.e1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19376495>
268. Ho AC, Busbee BG, Regillo CD, Wieland MR, Van Everen SA, Li Z, et al. Twenty-four-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* [Internet]. 2014 Nov;121(11):2181–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25015215>
269. Ferro Desideri L, Barra F, Ferrero S, Traverso CE, Nicolò M. Clinical efficacy and safety of ranibizumab in the treatment of wet age-related macular degeneration. *Expert Opin Biol Ther* [Internet]. 2019 Aug;19(8):735–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31180279>
270. Sivaprasad S, Oyetunde S. Impact of injection therapy on retinal patients with diabetic macular edema or retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol* [Internet]. 2016;10:939–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27307696>
271. Moore NA, Bracha P, Hussain RM, Morral N, Ciulla TA. Gene therapy for age-related macular degeneration. *Expert Opin Biol Ther* [Internet]. 2017;17(10):1235–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28726562>
272. Jaffe GJ, Westby K, Csaky KG, Monés J, Pearlman JA, Patel SS, et al. C5 Inhibitor Avacincaptad Pegol for Geographic Atrophy Due to Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Pivotal Phase 2/3 Trial. *Ophthalmology* [Internet]. 2021;128(4):576–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32882310>
273. Zhang C, Owen LA, Lillvis JH, Zhang SX, Kim IK, DeAngelis MM. AMD Genomics: Non-Coding RNAs as Biomarkers and Therapeutic Targets. *J Clin Med* [Internet]. 2022 Mar 9;11(6). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35329812>
274. Helisalimi S, Immonen I, Losonczy G, Resch MD, Benedek S, Balogh I, et al. ADAMTS9 locus associates with increased risk of wet AMD. *Acta Ophthalmol* [Internet]. 2014 Aug;92(5):e410. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24428835>

275. Koo B-H, Coe DM, Dixon LJ, Somerville RPT, Nelson CM, Wang LW, et al. ADAMTS9 is a cell-autonomously acting, anti-angiogenic metalloprotease expressed by microvascular endothelial cells. *Am J Pathol* [Internet]. 2010 Mar;176(3):1494–504. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20093484>
276. Whitmore SS, Braun TA, Skeie JM, Haas CM, Sohn EH, Stone EM, et al. Altered gene expression in dry age-related macular degeneration suggests early loss of choroidal endothelial cells. *Mol Vis* [Internet]. 2013;19:2274–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24265543>
277. Daruich A, Matet A, Dirani A, Bousquet E, Zhao M, Farman N, et al. Central serous chorioretinopathy: Recent findings and new physiopathology hypothesis. *Prog Retin Eye Res* [Internet]. 2015 Sep;48:82–118. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26026923>
278. Wang M, Munch IC, Hasler PW, Prünke C, Larsen M. Central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol* [Internet]. 2008 Mar;86(2):126–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17662099>
279. Gemenetzi M, De Salvo G, Lotery AJ. Central serous chorioretinopathy: an update on pathogenesis and treatment. *Eye (Lond)* [Internet]. 2010 Dec;24(12):1743–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20930852>
280. de Jong EK, Breukink MB, Schellevis RL, Bakker B, Mohr JK, Fauser S, et al. Chronic central serous chorioretinopathy is associated with genetic variants implicated in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* [Internet]. 2015 Mar;122(3):562–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25439433>
281. Seddon JM, Rosner B. Validated Prediction Models for Macular Degeneration Progression and Predictors of Visual Acuity Loss Identify High-Risk Individuals. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2019 Feb;198:223–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30389371>
282. Dubail J, Vasudevan D, Wang LW, Earp SE, Jenkins MW, Haltiwanger RS, et

- al. Impaired ADAMTS9 secretion: A potential mechanism for eye defects in Peters Plus Syndrome. *Sci Rep* [Internet]. 2016 Sep 30;6:33974. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27687499>
283. Arakawa S, Takahashi A, Ashikawa K, Hosono N, Aoi T, Yasuda M, et al. Genome-wide association study identifies two susceptibility loci for exudative age-related macular degeneration in the Japanese population. *Nat Genet* [Internet]. 2011 Sep 11;43(10):1001–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21909106>
284. Nakata I, Yamashiro K, Akagi-Kurashige Y, Miyake M, Kumagai K, Tsujikawa A, et al. Association of genetic variants on 8p21 and 4q12 with age-related macular degeneration in Asian populations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2012 Sep 25;53(10):6576–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22930721>
285. Sun Y, Li S, Li H, Yang F, Bai Y, Zhao M, et al. TNFRSF10A-LOC389641 rs13278062 but not REST-C4orf14-POLR2B-IGFBP7 rs1713985 was found associated with age-related macular degeneration in a Chinese population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2013 Dec 17;54(13):8199–203. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24235014>
286. Van Bergen T, Spangler R, Marshall D, Hollanders K, Van de Veire S, Vandewalle E, et al. The Role of LOX and LOXL2 in the Pathogenesis of an Experimental Model of Choroidal Neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2015 Aug;56(9):5280–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26258612>
287. Ikenaga N, Peng Z-W, Vaid KA, Liu SB, Yoshida S, Sverdlov DY, et al. Selective targeting of lysyl oxidase-like 2 (LOXL2) suppresses hepatic fibrosis progression and accelerates its reversal. *Gut* [Internet]. 2017;66(9):1697–708. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28073888>
288. Puente A, Fortea JI, Cabezas J, Arias Loste MT, Iruzubieta P, Llerena S, et al. LOXL2-A New Target in Antifibrogenic Therapy? *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019 Apr 2;20(7). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30986934>
289. Chen W, Yang A, Jia J, Popov Y V, Schuppan D, You H. Lysyl Oxidase (LOX) Family Members: Rationale and Their Potential as Therapeutic Targets for Liver

- Fibrosis. *Hepatology* [Internet]. 2020;72(2):729–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32176358>
290. Wang D, Zhou J, Hou X, Nguyen DH, Cao G, Li G, et al. CETP Gene may be Associated with Advanced Age-Related Macular Degeneration in the Chinese Population. *Ophthalmic Genet* [Internet]. 2015;36(4):303–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24498989>
291. Seddon JM, Silver RE, Kwong M, Rosner B. Risk Prediction for Progression of Macular Degeneration: 10 Common and Rare Genetic Variants, Demographic, Environmental, and Macular Covariates. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2015 Apr;56(4):2192–202. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25655794>
292. Merle BMJ, Silver RE, Rosner B, Seddon JM. Adherence to a Mediterranean diet, genetic susceptibility, and progression to advanced macular degeneration: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2015 Nov;102(5):1196–206. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26490493>
293. Suwaki N, Klare K, Tarsounas M. RAD51 paralogs: roles in DNA damage signalling, recombinational repair and tumorigenesis. *Semin Cell Dev Biol* [Internet]. 2011 Oct;22(8):898–905. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21821141>
294. Chu XK, Meyerle CB, Liang X, Chew EY, Chan C-C, Tuo J. In-depth analyses unveil the association and possible functional involvement of novel RAD51B polymorphisms in age-related macular degeneration. *Age (Dordr)* [Internet]. 2014 Jun;36(3):9627. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24526414>
295. Chen W, Stambolian D, Edwards AO, Branham KE, Othman M, Jakobsdottir J, et al. Genetic variants near TIMP3 and high-density lipoprotein-associated loci influence susceptibility to age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2010 Apr 20;107(16):7401–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20385819>
296. Yu Y, Bhangale TR, Fagerness J, Ripke S, Thorleifsson G, Tan PL, et al. Common variants near FRK/COL10A1 and VEGFA are associated with advanced age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet* [Internet]. 2011

- Sep 15;20(18):3699–709. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21665990>
297. Peter I, Huggins GS, Ordovas JM, Haan M, Seddon JM. Evaluation of new and established age-related macular degeneration susceptibility genes in the Women's Health Initiative Sight Exam (WHI-SE) Study. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2011 Dec;152(6):1005-1013.e1. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21906714>
298. Wang Y-F, Han Y, Zhang R, Qin L, Wang M-X, Ma L. CETP/LPL/LIPC gene polymorphisms and susceptibility to age-related macular degeneration. *Sci Rep* [Internet]. 2015 Oct 27;5:15711. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26503844>
299. Liutkeviciene R, Vilkeviciute A, Streleckiene G, Kriauciuniene L, Chaleckis R, Deltuva VP. Associations of cholesteryl ester transfer protein (CETP) gene variants with predisposition to age-related macular degeneration. *Gene* [Internet]. 2017 Dec 15;636:30–5. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28918250>
300. Zhang X, Li M, Wen F, Zuo C, Chen H, Wu K, et al. Different impact of high-density lipoprotein-related genetic variants on polypoidal choroidal vasculopathy and neovascular age-related macular degeneration in a Chinese Han population. *Exp Eye Res* [Internet]. 2013 Mar;108:16–22. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23274582>
301. Liu K, Chen LJ, Lai TYY, Tam POS, Ho M, Chiang SWY, et al. Genes in the high-density lipoprotein metabolic pathway in age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Ophthalmology* [Internet]. 2014 Apr;121(4):911–6. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24393350>
302. Cheng C-Y, Yamashiro K, Chen LJ, Ahn J, Huang L, Huang L, et al. New loci and coding variants confer risk for age-related macular degeneration in East Asians. *Nat Commun* [Internet]. 2015 Jan 28;6:6063. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25629512>
303. Momozawa Y, Akiyama M, Kamatani Y, Arakawa S, Yasuda M, Yoshida S, et al. Low-frequency coding variants in CETP and CFB are associated with

- susceptibility of exudative age-related macular degeneration in the Japanese population. *Hum Mol Genet* [Internet]. 2016;25(22):5027–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28173125>
304. Yuan M-Z, Han R-A, Zhang C-X, Chen Y-X. Association of Genes in the High-Density Lipoprotein Metabolic Pathway with Polypoidal Choroidal Vasculopathy in Asian Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Ophthalmol* [Internet]. 2018;2018:9538671. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29977615>
305. Paun CC, Ersoy L, Schick T, Groenewoud JMM, Lechanteur YT, Fauser S, et al. Genetic Variants and Systemic Complement Activation Levels Are Associated With Serum Lipoprotein Levels in Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2015 Dec;56(13):7766–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26641553>
306. Burgess S, Davey Smith G. Mendelian Randomization Implicates High-Density Lipoprotein Cholesterol-Associated Mechanisms in Etiology of Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* [Internet]. 2017;124(8):1165–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28456421>
307. van Leeuwen EM, Emri E, Merle BMJ, Colijn JM, Kersten E, Cougnard-Gregoire A, et al. A new perspective on lipid research in age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* [Internet]. 2018;67:56–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29729972>
308. Xu Q, Cao S, Rajapakse S, Matsubara JA. Understanding AMD by analogy: systematic review of lipid-related common pathogenic mechanisms in AMD, AD, AS and GN. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2018 Jan 4;17(1):3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29301530>
309. Struck TJ, Mannakee BK, Gutenkunst RN. The impact of genome-wide association studies on biomedical research publications. *Hum Genomics*. 2018;12(1):1–9.
310. Mansiaux Y, Carrat F. Contribution of Genome-Wide Association Studies to Scientific Research: A Bibliometric Survey of the Citation Impacts of GWAS and Candidate Gene Studies Published during the Same Period and in the Same Journals. *PLoS One* [Internet]. 2012;7(12):e51408. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3519865/>

311. Wilkening S, Chen B, Bermejo JL, Canzian F. Is there still a need for candidate gene approaches in the era of genome-wide association studies? *Genomics* [Internet]. 2009 May;93(5):415–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19162167>
312. Wheelan SJ, Martínez Murillo F, Boeke JD. The incredible shrinking world of DNA microarrays. *Mol Biosyst* [Internet]. 2008 Jul;4(7):726–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18563246>
313. Bumgarner R. Overview of DNA microarrays: types, applications, and their future. *Curr Protoc Mol Biol* [Internet]. 2013 Jan;Chapter 22:Unit 22.1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23288464>
314. Smith C. DNA Microarrays: A Trusted Tool Keeps Evolving [Internet]. [cited 2019 Sep 17]. Available from: <https://www.biocompare.com/Editorial-Articles/172195-DNA-Microarrays-A-Trusted-Tool-Keeps-Evolving/>
315. Boston University Medical Campus Microarray and Sequencing Resource. Medical Campus Microarray and Sequencing Resource - Pricing [Internet]. [cited 2019 Sep 17]. Available from: <http://www.bumc.bu.edu/microarray/pricing/>
316. Pasaniuc B, Rohland N, McLaren PJ, Garimella K, Zaitlen N, Li H, et al. Extremely low-coverage sequencing and imputation increases power for genome-wide association studies. *Nat Genet* [Internet]. 2012 May 20;44(6):631–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22610117>
317. Visscher PM, Wray NR, Zhang Q, Sklar P, McCarthy MI, Brown MA, et al. 10 Years of GWAS Discovery: Biology, Function, and Translation. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2017 Jul 6;101(1):5–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28686856>
318. Garrido-Cardenas JA, Garcia-Maroto F, Alvarez-Bermejo JA, Manzano-Agugliaro F. DNA Sequencing Sensors: An Overview. *Sensors (Basel)* [Internet]. 2017 Mar 14;17(3). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28335417>
319. Christensen KD, Dukhovny D, Siebert U, Green RC. Assessing the Costs and Cost-Effectiveness of Genomic Sequencing. *J Pers Med* [Internet]. 2015 Dec

- 10;5(4):470–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26690481>
320. Yohe S, Thyagarajan B. Review of Clinical Next-Generation Sequencing. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2017 Nov;141(11):1544–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28782984>
321. Heather JM, Chain B. The sequence of sequencers: The history of sequencing DNA. *Genomics* [Internet]. 2016 Jan;107(1):1–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26554401>
322. Mardis ER. DNA sequencing technologies: 2006-2016. *Nat Protoc* [Internet]. 2017 Feb;12(2):213–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28055035>
323. Baranzini SE. The era of GWAS is over - Commentary. *Mult Scler* [Internet]. 2018;24(3):260–1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29251183>
324. De Jager PL. The era of GWAS is over - No. *Mult Scler* [Internet]. 2018;24(3):258–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29251117>
325. Vandebroek K. The era of GWAS is over - Yes. *Mult Scler* [Internet]. 2018;24(3):256–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29251250>
326. Goldfeder RL, Wall DP, Khoury MJ, Ioannidis JPA, Ashley EA. Human Genome Sequencing at the Population Scale: A Primer on High-Throughput DNA Sequencing and Analysis. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2017 Oct 15;186(8):1000–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29040395>
327. Altmann A, Weber P, Bader D, Preuss M, Binder EB, Müller-Myhsok B. A beginners guide to SNP calling from high-throughput DNA-sequencing data. *Hum Genet* [Internet]. 2012 Oct;131(10):1541–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22886560>
328. Stranneheim H, Lundeberg J. Stepping stones in DNA sequencing. *Biotechnol J* [Internet]. 2012 Sep;7(9):1063–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22887891>
329. Kosmicki JA, Churchhouse CL, Rivas MA, Neale BM. Discovery of rare variants

- for complex phenotypes. *Hum Genet* [Internet]. 2016;135(6):625–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27221085>
330. Cirulli ET, Goldstein DB. Uncovering the roles of rare variants in common disease through whole-genome sequencing. *Nat Rev Genet* [Internet]. 2010 Jun;11(6):415–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20479773>
331. Nicolae DL. Association Tests for Rare Variants. *Annu Rev Genomics Hum Genet* [Internet]. 2016;17:117–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27147090>
332. Nicolas G, Charbonnier C, Campion D. From Common to Rare Variants: The Genetic Component of Alzheimer Disease. *Hum Hered* [Internet]. 2016;81(3):129–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28002825>
333. Wainschtein P, Jain D, Zheng Z, TOPMed Anthropometry Working Group, NHLBI Trans-Omics for Precision Medicine (TOPMed) Consortium, Cupples LA, et al. Assessing the contribution of rare variants to complex trait heritability from whole-genome sequence data. *Nat Genet* [Internet]. 2022;54(3):263–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35256806>
334. Yang J, Benyamin B, McEvoy BP, Gordon S, Henders AK, Nyholt DR, et al. Common SNPs explain a large proportion of the heritability for human height. *Nat Genet* [Internet]. 2010 Jul;42(7):565–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20562875>
335. Speed D, Cai N, UCLEB Consortium, Johnson MR, Nejentsev S, Balding DJ. Reevaluation of SNP heritability in complex human traits. *Nat Genet* [Internet]. 2017 Jul;49(7):986–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28530675>
336. Uffelmann E, Huang QQ, Munung NS, de Vries J, Okada Y, Martin AR, et al. Genome-wide association studies. *Nat Rev Methods Prim* [Internet]. 2021 Dec 26;1(1):59. Available from: <https://www.nature.com/articles/s43586-021-00056-9>

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Genomweite Assoziationsstudien.....	3
Abbildung 2: Manhattan-Plot aus Fritsche et al. (2016)	5
Abbildung 3: LocusZoom-Plot des AMD-assoziierten Locus ACAD10	6
Abbildung 4: Arbeitsablauf basierend auf den Zitationen der beiden AMD-GWAS aus den Jahren 2013 und 2016.....	11
Abbildung 5: Studientypen von Arbeiten, die die GWAS von Fritsche et al. (2016) zitieren.....	20
Abbildung 6: Spezifikation der genetischen Assoziationsstudien.....	22
Abbildung 7: Modelle der Genotypisierungschips der genetischen Assoziationsstudien.....	24
Abbildung 8: Genauere Spezifikation der experimentellen Studien.....	26
Abbildung 9: Genauere Spezifikation der Reviews, Kommentare und des redaktionellen Materials.	27
Abbildung 10: betrachtete Loci der Fritsche et al. (2016) (45) zitierenden Publikationen.....	29
Abbildung 11: Studientypen 2013 und 2016 im Vergleich.....	31
Abbildung 12: Zeitlicher Trend der genetischen Assoziationsstudien.	33
Abbildung 13: Zeitlicher Trend der experimentellen Studien.....	35
Abbildung 14: Speziell betrachtete Loci im Vergleich.....	36
Abbildung 15: Auftragung der Odds-Ratios gegen die Anzahl an Publikationen für jeden Locus.....	38

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Kategorien der Studientypen	13
Tabelle 2:	Subkategorien der genetischen Assoziationsstudien	14
Tabelle 3:	Subkategorien der experimentellen Studien.....	15
Tabelle 4:	Subkategorien der Reviews, Kommentare und des redaktionellen Materials.....	16

Anhangsverzeichnis

Anhangstabelle 1: Zitationen von Fritsche et al. (2016).....	XLIX
Anhangstabelle 2: Genetische Assoziationsstudien der Zitationen von Fritsche et al. (2016).....	LV
Anhangstabelle 3: Experimentelle Studien der Zitationen von Fritsche et al. (2016).....	LXIII
Anhangstabelle 4: Reviews, Kommentare und redaktionelles Material der Zitationen von Fritsche et al. (2016).....	LXVI
Anhangstabelle 5: Zitationen von Fritsche et al. (2013).....	LXIX
Anhangstabelle 6: Genetische Assoziationsstudien der Zitationen von Fritsche et al. (2013).....	LXXX
Anhangstabelle 7: Experimentelle Studien der Zitationen von Fritsche et al. (2013).....	LXXXV
Anhangstabelle 8: Untersuchte Loci der Zitationen von Fritsche et al. (2016) (Arbeiten ohne zugänglichen Volltext ausgeschlossen).....	LXXXVIII
Anhangstabelle 9: Untersuchte Loci der Zitationen von Fritsche et al. (2016) (Arbeiten ohne zugänglichen Volltext eingeschlossen).....	XC
Anhangstabelle 10: Untersuchte Loci der Zitationen von Fritsche et al. (2013).....	XCII
Anhangstabelle 11: Untersuchte Loci der Zitationen von Fritsche et al. 2013 und 2016 kombiniert.....	XCIV

Anhang

Anhangstabelle 1: Zitationen von Fritsche et al. (2016)

PMID/DOI	Volltext verfügbar?	Studientyp
29942042	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
10.1111/sjos.12352	ja	Randnotiz oder nicht zuordenbar
30712875	nein	Randnotiz oder nicht zuordenbar
30820144	ja	genetische Assoziationsstudie
30366082	ja	genetische Assoziationsstudie
30389371	nein	genetische Assoziationsstudie
30280493	ja	genetische Assoziationsstudie
30142373	nein	genetische Assoziationsstudie
30696427	ja	genetische Assoziationsstudie
30662836	ja	genetische Assoziationsstudie
30591665	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
30315261	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
30444371	ja	experimentelle Studie
30158665	ja	genetische Assoziationsstudie
30342790	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
30129971	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
30571778	ja	andere Studien zu AMD-verwandten Themen
30531953	ja	Randnotiz oder nicht zuordenbar
29905852	ja	Randnotiz oder nicht zuordenbar
30273602	nein	experimentelle Studie
30306274	ja	genetische Assoziationsstudie
30060980	nein	genetische Assoziationsstudie
30450319	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
30410583	ja	genetische Assoziationsstudie
30388101	ja	genetische Assoziationsstudie, experimentelle Studie
29729972	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
30388398	nein	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
30401457	nein	Randnotiz oder nicht zuordenbar
30297428	ja	Randnotiz oder nicht zuordenbar
30290150	nein	Randnotiz oder nicht zuordenbar
30239781	ja	genetische Assoziationsstudie
30326066	ja	experimentelle Studie
30073298	nein	Randnotiz oder nicht zuordenbar
30280004	ja	andere Studien zu AMD-verwandten Themen
30224384	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
30076206	ja	experimentelle Studie
30026504	ja	genetische Assoziationsstudie
29888403	ja	genetische Assoziationsstudie

PMID/DOI	Volltext verfügbar?	Studientyp
30303083	nein	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
30051620	ja	experimentelle Studie
30127000	ja	experimentelle Studie
29572155	ja	experimentelle Studie
29259020	ja	genetische Assoziationsstudie
29978193	nein	andere Studien zu AMD-verwandten Themen
29653860	ja	andere Studien zu AMD-verwandten Themen
29706360	ja	experimentelle Studie, genetische Assoziationsstudie
30086710	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
30135690	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
30071029	ja	genetische Assoziationsstudie
30096133	ja	genetische Assoziationsstudie
29852030	ja	genetische Assoziationsstudie
29767720	ja	experimentelle Studie, genetische Assoziationsstudie
30050540	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
30037017	ja	experimentelle Studie
29544768	nein	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
29578069	nein	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
30034950	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
29860282	ja	genetische Assoziationsstudie
29660777	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
29935669	nein	Randnotiz oder nicht zuordenbar
29398083	ja	genetische Assoziationsstudie
29971444	ja	genetische Assoziationsstudie
29716745	nein	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
29696691	ja	Randnotiz oder nicht zuordenbar
29234687	ja	experimentelle Studie
29734293	ja	Randnotiz oder nicht zuordenbar
29808027	ja	Randnotiz oder nicht zuordenbar
29696701	ja	Randnotiz oder nicht zuordenbar
29700787	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
29743491	ja	experimentelle Studie
29686068	ja	genetische Assoziationsstudie
29125146	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
29736323	ja	experimentelle Studie
29725335	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
29650998	ja	genetische Assoziationsstudie
29636475	ja	experimentelle Studie
29682502	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
29577807	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
29688227	ja	Randnotiz oder nicht zuordenbar

PMID/DOI	Volltext verfügbar?	Studientyp
29096998	nein	genetische Assoziationsstudie
29529059	ja	genetische Assoziationsstudie
29514656	ja	experimentelle Studie
29233832	ja	Randnotiz oder nicht zuordenbar
30025105	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
30025108	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
29197628	nein	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
28729371	ja	andere Studien zu AMD-verwandten Themen
29625478	ja	Randnotiz oder nicht zuordenbar
29511284	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
29576927	ja	experimentelle Studie
29346644	ja	genetische Assoziationsstudie
29110945	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
29224928	ja	genetische Assoziationsstudie
28926193	ja	genetische Assoziationsstudie
29148965	nein	experimentelle Studie
29449654	ja	genetische Assoziationsstudie, experimentelle Studie
28968884	ja	Randnotiz oder nicht zuordenbar
30591984	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
29323771	ja	genetische Assoziationsstudie
29370075	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
29473871	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
29392318	ja	experimentelle Studie
29450541	ja	experimentelle Studie
29468838	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
28912512	ja	genetische Assoziationsstudie
28916333	nein	experimentelle Studie
29410599	ja	genetische Assoziationsstudie
29374201	ja	experimentelle Studie
29288229	ja	genetische Assoziationsstudie
29376001	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
29335400	ja	genetische Assoziationsstudie
30320589	nein	genetische Assoziationsstudie
30225264	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
29721950	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
29721969	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
28949775	ja	experimentelle Studie
28972410	nein	experimentelle Studie
29269042	ja	experimentelle Studie
28928087	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
29135322	ja	genetische Assoziationsstudie
28948331	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material

PMID/DOI	Volltext verfügbar?	Studientyp
27380463	nein	Randnotiz oder nicht zuordenbar
29268869	nein	Randnotiz oder nicht zuordenbar
28522341	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
29312308	ja	experimentelle Studie
29235454	ja	Randnotiz oder nicht zuordenbar
29260196	ja	andere Studien zu AMD-verwandten Themen
29288272	ja	Randnotiz oder nicht zuordenbar
28943268	nein	experimentelle Studie
29025108	ja	genetische Assoziationsstudie
29029276	ja	Randnotiz oder nicht zuordenbar
29083408	ja	genetische Assoziationsstudie, experimentelle Studie
28835638	ja	genetische Assoziationsstudie
28602950	nein	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
28823871	ja	experimentelle Studie
28913923	ja	experimentelle Studie
28973952	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
29049729	ja	experimentelle Studie
29049738	ja	Randnotiz oder nicht zuordenbar
28859202	ja	genetische Assoziationsstudie
28844487	ja	genetische Assoziationsstudie
28878256	ja	Randnotiz oder nicht zuordenbar
29064009	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
28223228	nein	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
28750115	ja	genetische Assoziationsstudie
28900432	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
28814744	ja	experimentelle Studie
28774272	ja	genetische Assoziationsstudie
28775256	ja	genetische Assoziationsstudie
28763559	ja	experimentelle Studie
28813576	ja	genetische Assoziationsstudie
27901647	nein	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
28854576	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
28854577	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
28482029	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
28628761	ja	experimentelle Studie
28456421	ja	genetische Assoziationsstudie
27966779	ja	Genetische Assoziationsstudie, experimentelle Studie
28715590	ja	andere Studien zu AMD-verwandten Themen
28442497	ja	experimentelle Studie
28461203	ja	experimentelle Studie
28553957	ja	Randnotiz oder nicht zuordenbar

PMID/DOI	Volltext verfügbar?	Studientyp
28397307	ja	genetische Assoziationsstudie, experimentelle Studie
28659708	ja	genetische Assoziationsstudie
10.1007/s11825-017-0134-6	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
10.1007/s11825-017-0140-8	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
28446513	ja	genetische Assoziationsstudie
28524846	ja	experimentelle Studie
28525563	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
28128795	ja	experimentelle Studie
28341650	ja	genetische Assoziationsstudie
28111323	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
27942748	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
28343170	ja	genetische Assoziationsstudie
28452372	ja	Randnotiz oder nicht zuordenbar
28386079	ja	experimentelle Studie
28553324	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
28553337	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
27939104	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
27480216	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
27900566	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
28250457	ja	genetische Assoziationsstudie
28347358	ja	genetische Assoziationsstudie
28137479	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
28003336	ja	experimentelle Studie
27879347	ja	genetische Assoziationsstudie
28192798	ja	genetische Assoziationsstudie
27730700	ja	Randnotiz oder nicht zuordenbar
27658786	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
28139756	ja	Randnotiz oder nicht zuordenbar
28086806	ja	experimentelle Studie
28816076	nein	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
28860733	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
28814984	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
28321407	ja	experimentelle Studie
27928964	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
27918759	ja	genetische Assoziationsstudie
28118664	ja	Randnotiz oder nicht zuordenbar
28516087	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
30669151	ja	genetische Assoziationsstudie
28011711	ja	genetische Assoziationsstudie
27861126	ja	experimentelle Studie
27771146	ja	genetische Assoziationsstudie
27751744	ja	experimentelle Studie

PMID/DOI	Volltext verfügbar?	Studientyp
27893849	ja	andere Studien zu AMD-verwandten Themen
27892514	ja	genetische Assoziationsstudie
27880916	ja	Randnotiz oder nicht zuordenbar
28173125	ja	genetische Assoziationsstudie
27832277	ja	genetische Assoziationsstudie
27297499	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
27782325	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
27787563	ja	genetische Assoziationsstudie
27376713	ja	experimentelle Studie
27667917	ja	Randnotiz oder nicht zuordenbar
27541733	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
27188840	ja	Randnotiz oder nicht zuordenbar
27156982	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
27625572	ja	genetische Assoziationsstudie
27552409	ja	genetische Assoziationsstudie
27038645	nein	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
27241833	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
27329102	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
27257685	ja	genetische Assoziationsstudie
27333183	ja	Randnotiz oder nicht zuordenbar
27101020	nein	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
27241461	ja	genetische Assoziationsstudie
27241480	ja	genetische Assoziationsstudie
27171197	ja	experimentelle Studie
27149696	ja	genetische Assoziationsstudie
27071115	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
27116550	ja	genetische Assoziationsstudie
27010695	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
26959068	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
26782979	ja	Randnotiz oder nicht zuordenbar
28053689	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
28032115	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
29263899	ja	genetische Assoziationsstudie

Anhangstabelle 2: Genetische Assoziationsstudien der Zitationen von Fritsche et al. (2016)

PMID/DOI	Volltext verfügbar?	Krankheitsstatus	Ethnizität	Merkmal	Genotypisierungsdaten	Genotypisierungschip	Locus
30820144	ja	allgemein AMD	transethnisch	phänotypische Merkmale, metabolische Merkmale	für AMD repräsentative SNPs	kein Chip verwendet	kein Locus näher betrachtet
30366082	ja	allgemein AMD	transethnisch	phänotypische Merkmale	Whole-Genome-Sequencing	kein Chip verwendet	kein Locus näher betrachtet
30389371	nein	nicht zu entnehmen	nicht zu entnehmen	Krankheitsprogression	nicht zu entnehmen	kein Chip verwendet	kein Locus näher betrachtet
30280493	ja	allgemein AMD	transethnisch	phänotypische Merkmale	für ein Gen repräsentative SNPs	kein Chip verwendet	CFH
30142373	nein	andere Erkrankung	transethnisch	phänotypische Merkmale	für AMD repräsentative SNPs	kein Chip verwendet	kein Locus näher betrachtet
30696427	ja	Spätform der AMD	Ostasiaten	phänotypische Merkmale	für AMD repräsentative SNPs	kein Chip verwendet	kein Locus näher betrachtet
30662836	ja	allgemein AMD	Europäer	phänotypische Merkmale	für ein Gen repräsentative SNPs	kein Chip verwendet	TNF-alpha
30158665	ja	Spätform der AMD	Europäer	phänotypische Merkmale	Anderes	kein Chip verwendet	ChrY
30306274	ja	andere Erkrankung	Europäer	phänotypische Merkmale	Genotypisierungschip	UK BILEVE Axiom array, UK Biobank Axiom array	kein Locus näher betrachtet
30060980	nein	trockene AMD	transethnisch	phänotypische Merkmale	nicht zu entnehmen	kein Chip verwendet	kein Locus näher betrachtet
30410583	ja	nicht erkrankt	Ostasiaten	phänotypische Merkmale, metabolische Merkmale, Therapieansprache	für ein Gen repräsentative SNPs	kein Chip verwendet	LIPC
30239781	ja	nicht erkrankt	transethnisch	Genexpression	Anderes	kein Chip verwendet	kein Locus näher betrachtet
30026504	ja	feuchte AMD	Ostasiaten	phänotypische Merkmale	Whole-Exome-Sequencing	kein Chip verwendet	kein Locus näher betrachtet



PMID/DOI	Volltext verfügbar?	Krankheitsstatus	Ethnizität	Merkmal	Genotypisierungsdaten	Genotypisierungschip	Locus
29888403	ja	allgemein AMD	transethnisch	phänotypische Merkmale	Sequenzanalyse eines Gens für AMD repräsentative SNPs	kein Chip verwendet	CFH, CFI, C3
29259020	ja	allgemein AMD	Südasiaten	phänotypische Merkmale	Whole-Exome-Sequencing	kein Chip verwendet	kein Locus näher betrachtet
29706360	ja	allgemein AMD	Europäer	phänotypische Merkmale	für AMD repräsentative SNPs	kein Chip verwendet	kein Locus näher betrachtet
30071029	ja	allgemein AMD	Europäer	metabolische Merkmale	für AMD repräsentative SNPs	kein Chip verwendet	kein Locus näher betrachtet
30096133	ja	nicht erkrankt	transethnisch	Genexpression	Genotypisierungschip, Whole-Genome-Sequencing	Affymetrix 500k array, Affymetrix 50k supplemental array	kein Locus näher betrachtet
29852030	ja	feuchte AMD	transethnisch	Therapieansprache	Genotypisierungschip, für AMD repräsentative SNPs	custom-modified Illumina HumanCore-Exome array	kein Locus näher betrachtet
29767720	ja	allgemein AMD	nicht zu entnehmen	phänotypische Merkmale	Whole-Exome-Sequencing, Whole-Genome-Sequencing	kein Chip verwendet	C9
29860282	ja	andere Erkrankung	Europäer	phänotypische Merkmale	Genotypisierungschip	Illumina 610 Quad array, Illumina OmniExpress array, Illumina Omni 2.5M array	APOE4, LCOLR
29398083	ja	allgemein AMD	Europäer	metabolische Merkmale	Genotypisierungschip	custom-modified	CFH

PMID/DOI	Volltext verfügbar?	Krankheitsstatus	Ethnizität	Merkmal	Genotypisierungsdaten	Genotypisierungschip	Locus
						Illumina HumanCore- Exome array	
29971444	ja	frühe und intermediäre Formen der AMD	nicht zu entnehmen	phänotypische Merkmale	für AMD repräsentative SNPs	kein Chip verwendet	kein Locus näher betrachtet
29686068	ja	allgemein AMD	transethnisch	phänotypische Merkmale	Sequenzanalyse eines Gens	kein Chip verwendet	CFH
29650998	ja	nicht erkrankt	Europäer	Genexpression	Genotypisierungschip	Affymetrix 500k array, Illumina 650y array, Illumina HumanHap 300 array, Illumina 610 Quad array, Illumina Omni 5M array, Illumina Omni 2.5M array	kein Locus näher betrachtet
29096998	nein	allgemein AMD	transethnisch	phänotypische Merkmale	für AMD repräsentative SNPs	kein Chip verwendet	kein Locus näher betrachtet
29529059	ja	Spätform der AMD	Europäer	phänotypische Merkmale	Genotypisierungschip	custom-modified Illumina HumanCore- Exome array	kein Locus näher betrachtet
29346644	ja	allgemein AMD	Europäer	Krankheitsprogression	Genotypisierungschip	custom-modified Illumina	kein Locus näher betrachtet

PMID/DOI	Volltext verfügbar?	Krankheitsstatus	Ethnizität	Merkmal	Genotypisierungsdaten	Genotypisierungschip	Locus
29224928	ja	allgemein AMD	transethnisch	phänotypische Merkmale	Whole-Genome-Sequencing für AMD	kein Chip verwendet	kein Locus näher betrachtet
28926193	ja	feuchte AMD	Europäer	Therapieansprache	repräsentative SNPs	kein Chip verwendet	kein Locus näher betrachtet
9449654	ja	andere Erkrankung	transethnisch	phänotypische Merkmale, Genexpression	Genotypisierungschip	HumanCore-Exome array	kein Locus näher betrachtet
29323771	ja	feuchte AMD	Ostasiaten	phänotypische Merkmale	Whole-Exome-Sequencing	kein Chip verwendet	kein Locus näher betrachtet
28912512	ja	feuchte AMD	nicht zu entnehmen	phänotypische Merkmale	für ein Gen repräsentative SNPs	kein Chip verwendet	CFH, ARMS2
29410599	ja	allgemein AMD	Europäer	phänotypische Merkmale	Genotypisierungschip	custom-modified Illumina HumanCore-Exome array	kein Locus näher betrachtet
29288229	ja	andere Erkrankung	transethnisch	Therapieansprache	Genotypisierungschip	HumanCore-Exome array	kein Locus näher betrachtet
29335400	ja	allgemein AMD	Europäer	metabolische Merkmale	Anderes	kein Chip verwendet	kein Locus näher betrachtet

PMID/DOI	Volltext verfügbar?	Krankheitsstatus	Ethnizität	Merkmal	Genotypisierungsdaten	Genotypisierungschip	Locus
30320589	nein	nicht zu entnehmen	nicht zu entnehmen	Therapieansprache	für ein Gen repräsentative SNPs	kein Chip verwendet	CFH, ARMS2
29135322	ja	nicht erkrankt	nicht zu entnehmen	phänotypische Merkmale	für AMD repräsentative SNPs	kein Chip verwendet	kein Locus näher betrachtet
29025108	ja	allgemein AMD	transethnisch	metabolische Merkmale	Genotypisierungschip	custom-modified Illumina HumanCore-Exome array	kein Locus näher betrachtet
29083408	ja	nicht erkrankt	transethnisch	metabolische Merkmale	Genotypisierungschip	Illumina HumanExome array, Affymetrix HumanExome array	kein Locus näher betrachtet
28835638	ja	feuchte AMD	Ostasiaten	phänotypische Merkmale	Genotypisierungschip	Illumina OmniExpress array, Illumina 610 Quad array	kein Locus näher betrachtet
28859202	ja	allgemein AMD	Europäer	phänotypische Merkmale	Sequenzanalyse eines Gens	kein Chip verwendet	CFH
28844487	ja	Spätform der AMD	Europäer	phänotypische Merkmale	Genotypisierungschip	custom-modified Illumina HumanCoreExome array	kein Locus näher betrachtet
28750115	ja	allgemein AMD	transethnisch	metabolische Merkmale	für Laborwerte repräsentative SNPs	kein Chip verwendet	kein Locus näher betrachtet
28774272	ja	nicht erkrankt	transethnisch	phänotypische Merkmale	Anderes	kein Chip verwendet	kein Locus näher betrachtet



PMID/DOI	Volltext verfügbar?	Krankheitsstatus	Ethnizität	Merkmal	Genotypisierungsdaten	Genotypisierungschip	Locus
28775256	ja	feuchte AMD	Ostasiaten	phänotypische Merkmale	Genotypisierungschip, für AMD repräsentative SNPs	Illumina OmniExpress array, Illumina HumanExome array, Illumina Omni 2.5M array	kein Locus näher betrachtet
28813576	ja	Spätform der AMD	Europäer	phänotypische Merkmale	Anderes	kein Chip verwendet	kein Locus näher betrachtet
28456421	ja	Spätform der AMD	transethnisch	metabolische Merkmale	für Laborwerte repräsentative SNPs	kein Chip verwendet	kein Locus näher betrachtet
27966779	ja	allgemein AMD	Südasiaten	Genexpression, locus	für ein Gen repräsentative SNPs	kein Chip verwendet	CFH
28397307	ja	Spätform der AMD	Europäer	phänotypische Merkmale, Genexpression	Genotypisierungschip	custom-modified Illumina HumanCore-Exome array	kein Locus näher betrachtet
28659708	ja	nicht erkrankt	Europäer	phänotypische Merkmale, Genexpression	für ein Gen repräsentative SNPs	kein Chip verwendet	10q26
28446513	ja	andere Erkrankung	transethnisch	phänotypische Merkmale	Sequenzanalyse eines Gens	kein Chip verwendet	ABCA4
28341650	ja	frühe und intermediäre Formen der AMD	Europäer	Krankheitsprogression	für AMD repräsentative SNPs	kein Chip verwendet	kein Locus näher betrachtet
28343170	ja	Spätform der AMD	Europäer	phänotypische Merkmale	Genotypisierungschip	custom-modified Illumina HumanCore-Exome array	kein Locus näher betrachtet

PMID/DOI	Volltext verfügbar?	Krankheitsstatus	Ethnizität	Merkmal	Genotypisierungsdaten	Genotypisierungschip	Locus
28250457	ja	andere Erkrankung	Europäer	phänotypische Merkmale	Genotypisierungschip	Illumina Omni 2.5M array	kein Locus näher betrachtet
28347358	ja	Spätform der AMD	Europäer	phänotypische Merkmale	Genotypisierungschip	custom-modified Illumina HumanCoreE xome array	kein Locus näher betrachtet
27879347	ja	Spätform der AMD	Europäer	phänotypische Merkmale	für ein Gen repräsentative SNPs	kein Chip verwendet	ARMS2/HTRA
28192798	ja	feuchte AMD	Ostasiaten	phänotypische Merkmale	für ein Gen repräsentative SNPs	kein Chip verwendet	ANGPT2
27918759	ja	allgemein AMD	Europäer	phänotypische Merkmale, metabolische Merkmale	Whole-Exome-Sequencing	kein Chip verwendet	CFH, CFI, C9, C3
30669151	ja	allgemein AMD	transethnisch	phänotypische Merkmale, Genexpression	Genotypisierungschip	custom-modified Illumina HumanCore-Exome array	kein Locus näher betrachtet
28011711	ja	Spätform der AMD	Europäer	phänotypische Merkmale	Genotypisierungschip	Illumina HumanExome Infinium array	CFH
27771146	ja	frühe und intermediäre Formen der AMD	Europäer	phänotypische Merkmale	Anderes	kein Chip verwendet	kein Locus näher betrachtet
27892514	ja	feuchte AMD	nicht zu entnehmen	Therapieansprache	für AMD repräsentative SNPs	kein Chip verwendet	kein Locus näher betrachtet
28173125	ja	feuchte AMD	Ostasiaten	phänotypische Merkmale	für AMD repräsentative SNPs	kein Chip verwendet	kein Locus näher betrachtet
27832277	ja	allgemein AMD	Europäer	Krankheitsprogression	für AMD repräsentative SNPs	kein Chip verwendet	kein Locus näher betrachtet



PMID/DOI	Volltext verfügbar?	Krankheitsstatus	Ethnizität	Merkmal	Genotypisierungsdaten	Genotypisierungschip	Locus
27787563	ja	feuchte AMD	Ostasiaten	phänotypische Merkmale	für ein Gen repräsentative SNPs	kein Chip verwendet	ABCG1
27625572	ja	Spätform der AMD	Europäer	phänotypische Merkmale	für AMD repräsentative SNPs	kein Chip verwendet	kein Locus näher betrachtet
27552409	ja	frühe und intermediäre Formen der AMD	Europäer	phänotypische Merkmale	für AMD repräsentative SNPs	kein Chip verwendet	kein Locus näher betrachtet
27257685	ja	allgemein AMD	Europäer	phänotypische Merkmale	für AMD repräsentative SNPs	kein Chip verwendet	kein Locus näher betrachtet
27241461	ja	allgemein AMD	nicht zu entnehmen	phänotypische Merkmale	Genotypisierungschip	custom-modified Illumina HumanCore-Exome array	kein Locus näher betrachtet
27241480	ja	allgemein AMD	Europäer	phänotypische Merkmale, metabolische Merkmale	für ein Gen repräsentative SNPs	kein Chip verwendet	CFH, CFB, C3
27149696	ja	trockene AMD	Europäer	phänotypische Merkmale	für AMD repräsentative SNPs	kein Chip verwendet	(C1QTNF5)
27116550	ja	allgemein AMD	transethnisch	phänotypische Merkmale	Genotypisierungschip	custom-modified Illumina HumanCore-Exome array	kein Locus näher betrachtet
29263899	ja	allgemein AMD	nicht zu entnehmen	Krankheitsprogression	für AMD repräsentative SNPs	kein Chip verwendet	kein Locus näher betrachtet

Anhangstabelle 3: Experimentelle Studien der Zitationen von Fritsche et al. (2016)

PMID/DOI	Volltext verfügbar?	Modellsystem	Studienziel	Locus
30444371	ja	Bioproben	Therapieentwicklung	n
30273602	nein	Zelllinien, Tiermodell	Locus-Investigation	HTRA1
30388101	ja	Zelllinien, Tiermodell	Locus-Investigation	PILRA
30326066	ja	Bioproben	Stoffwechsel	n
30076206	ja	Zelllinien	Locus-Investigation, Stoffwechsel	ABCA1
30051620	ja	Zelllinien	Therapieentwicklung	n
30127000	ja	Tiermodell	Stoffwechsel	n
29572155	ja	Zelllinien	Locus-Investigation	HTRA1
29706360	ja	Tiermodell	Locus-Investigation	COL8A1
29767720	ja	Bioproben, Zelllinien	Locus-Investigation	C9
30037017	ja	Zelllinien	Locus-Investigation, Therapieentwicklung, Stressreaktion	DNMT1/3a/3b, SIRT1, LINE-1 (L1TD1)
29234687	ja	Tiermodell	Therapieentwicklung	n
29743491	ja	menschliches Augenspendergewebe, Tiermodell	Stressreaktion, Locus-Investigation	C3, C4, C5
29736323	ja	Tiermodell	Therapieentwicklung	n
29636475	ja	Zelllinien, menschliches Augenspendergewebe	Genexpression, Stressreaktion	HDAC11
29514656	ja	Tiermodell	Stressreaktion	n
29576927	ja	Zelllinien, Tiermodell	Therapieentwicklung	n
29148965	nein	Tiermodell	Therapieentwicklung	n
29449654	ja	menschliches Augenspendergewebe	Genexpression	n
29392318	ja	Zelllinien	nicht zuordenbar, Stressreaktion	n
29450541	ja	Tiermodell	Locus-Investigation, Stressreaktion, Therapieentwicklung	CFD, C3, CFB
28916333	nein	Bioproben	Biomarker	n

PMID/DOI	Volltext verfügbar?	Modellsystem	Studienziel	Locus
29374201	ja	menschliches Augenspendergewebe, nicht zuordenbar	Locus-Investigation	CFH (Y402H), FHL-1, PTX3
28949775	ja	menschliches Augenspendergewebe	Locus-Investigation	FLT1
28972410	nein	Tiermodell	Therapieentwicklung	n
29269042	ja	Zelllinien	Locus-Investigation	HTRA1
29312308	ja	menschliches Augenspendergewebe	Stoffwechsel	FHL-1, CFH (Y402H), CFI, CFB, C3
28943268	nein	Zelllinien, Tiermodell, menschliches Augenspendergewebe	Stoffwechsel, Locus-Investigation	ABCA1
29083408	ja	Tiermodell	Locus-Investigation, Biomarker	Jak2, A1CF
28823871	ja	Tiermodell	Locus-Investigation	TGFbeta
28913923	ja	Zelllinien	Locus-Investigation, Stoffwechsel	CFH (Y402H)
29049729	ja	Tiermodell	Locus-Investigation	TIMP3, MMP2
28814744	ja	Tiermodell	Stressreaktion	n
28763559	ja	Tiermodell, Zelllinien	Therapieentwicklung, Locus-Investigation	APN (ADIPOQ)
28628761	ja	Tiermodell	Locus-Investigation, Stoffwechsel	P2X7
27966779	ja	Bioproben	Locus-Investigation, Genexpression	CFH, IER-3, SLC16A8, LIPC, TIMP-3
28442497	ja	nicht zuordenbar	Stoffwechsel, Locus-Investigation	ABCA1
28461203	ja	Zelllinien	Therapieentwicklung	n
28397307	ja	Zelllinien	Genexpression	n
28524846	ja	Tiermodell	Stoffwechsel, Genexpression	n
28128795	ja	Bioproben	Biomarker	n
28386079	ja	Tiermodell, menschliches Augenspendergewebe	Locus-Investigation	NR2E3, RORA, EZH2
28003336	ja	menschliches Augenspendergewebe, Tiermodell	Therapieentwicklung, Locus-Investigation	SIGLEC11
28086806	ja	Zelllinien, Bioproben, menschliches Augenspendergewebe	Locus-Investigation, Stressreaktion, Genexpression	ARMS2
28321407	ja	Zelllinien	Locus-Investigation, Stressreaktion	PTEN

PMID/DOI	Volltext verfügbar?	Modellsystem	Studienziel	Locus
27861126	ja	Tiermodell	Therapieentwicklung, Stoffwechsel	n
27751744	ja	Tiermodell	Stoffwechsel	n
27376713	ja	menschliches Augenspendergewebe	Locus-Investigation	CFH (Y402H)
27171197	ja	Bioproben	Biomarker	n



Anhangstabelle 4: Reviews, Kommentare und redaktionelles Material der Zitationen von Fritsche et al. (2016)

PMID/DOI	Volltext verfügbar?	Thema	Krankheit
29942042	ja	Methoden	andere Erkrankung
30591665	ja	Pathogenese	AMD
30315261	ja	Pathogenese	AMD
30342790	ja	Methoden	allgemein zu anderen Themen
30129971	ja	Pathogenese	andere Erkrankung
30450319	ja	Pathogenese	Augenerkrankung
29729972	ja	Pathogenese	AMD
30388398	nein	Genetik, Methoden	allgemein zu anderen Themen
30224384	ja	Pathogenese	Augenerkrankung
30303083	nein	Pathogenese, Therapie, Genetik	AMD
30086710	ja	Methoden	allgemein zu anderen Themen
30135690	ja	Pathogenese	allgemein zu anderen Themen
30050540	ja	Pathogenese	allgemein zu anderen Themen
29544768	nein	Genetik	AMD
29578069	nein	Methoden	allgemein zu anderen Themen
30034950	ja	Pathogenese, Therapie, Genetik	Augenerkrankung
29660777	ja	Pathogenese	allgemein zu anderen Themen
29716745	nein	Methoden	allgemein zu anderen Themen
29700787	ja	Therapie	AMD
29125146	ja	Genetik	AMD
29725335	ja	Pathogenese	AMD
29682502	ja	Methoden	komplexe Erkrankungen
29577807	ja	Therapie	AMD
30025105	ja	Pathogenese	AMD
30025108	ja	Pathogenese	AMD

PMID/DOI	Volltext verfügbar?	Thema	Krankheit
29197628	nein	Genetik, Epidemiologie	AMD
29511284	ja	Methoden	allgemein zu anderen Themen
29110945	ja	Pathogenese	AMD
30591984	ja	Therapie	Augenerkrankung
29370075	ja	Methoden	allgemein zu anderen Themen
29473871	ja	Pathogenese	Augenerkrankung
29468838	ja	Therapie	AMD
29376001	ja	Genetik	Augenerkrankung
30225264	ja	Pathogenese	AMD
29721950	ja	Genetik, Epidemiologie	AMD
29721969	ja	Pathogenese	allgemein zu anderen Themen
28928087	ja	Pathogenese	AMD
28948331	ja	Pathogenese	AMD
28522341	ja	Pathogenese	AMD
28602950	nein	Pathogenese	allgemein zu anderen Themen
28973952	ja	Pathogenese	allgemein zu anderen Themen
29064009	ja	Anderes	allgemein zu anderen Themen
28223228	nein	Methoden	Augenerkrankung
28900432	ja	Methoden	Augenerkrankung
27901647	nein	Methoden	allgemein zu anderen Themen
28854576	ja	Genetik	AMD
28854577	ja	Methoden	Augenerkrankung
28482029	ja	Pathogenese	AMD
10.1007/s11825-017-0134-6	ja	Genetik	Augenerkrankung
10.1007/s11825-017-0140-8	ja	Therapie	Augenerkrankung
28525563	ja	Methoden	AMD
28111323	ja	Therapie	allgemein zu anderen Themen
27942748	ja	Pathogenese	allgemein zu anderen Themen

PMID/DOI	Volltext verfügbar?	Thema	Krankheit
28553324	ja	Pathogenese	AMD
28553337	ja	Therapie	AMD
27939104	ja	Genetik	AMD
27480216	ja	Pathogenese	AMD
27900566	ja	Pathogenese	AMD
28137479	ja	Pathogenese, Genetik	AMD
27658786	ja	Genetik	AMD
28816076	nein	Therapie	AMD
28860733	ja	Pathogenese, Therapie	AMD
28814984	ja	Pathogenese	Augenerkrankung
27928964	ja	Therapie	AMD
28516087	ja	Methoden	allgemein zu anderen Themen
27297499	ja	Methoden	allgemein zu anderen Themen
27782325	ja	Pathogenese	allgemein zu anderen Themen
27541733	ja	Epidemiologie	AMD
27156982	ja	Epidemiologie, Pathogenese	AMD
27038645	nein	Genetik	andere Erkrankung
27241833	ja	Genetik	komplexe Erkrankungen
27329102	ja	Genetik	AMD
27101020	nein	Genetik	AMD
27071115	ja	Therapie	AMD
27010695	ja	Methoden	AMD
26959068	ja	Methoden	AMD
28053689	ja	Therapie	Augenerkrankung
28032115	ja	Epidemiologie	AMD

Anhangstabelle 5: Zitationen von Fritsche et al. (2013)

PMID/DOI	Volltext verfügbar?	Studientyp
30988330	ja	Randnotiz oder nicht zuordenbar
30964579	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
30870514	ja	experimentelle Studie
30845235	ja	genetische Assoziationsstudie
30811346	ja	Randnotiz oder nicht zuordenbar
30666961	ja	experimentelle Studie
30642396	ja	genetische Assoziationsstudie, experimentelle Studie
29299721	ja	genetische Assoziationsstudie
30644965	ja	experimentelle Studie
30391626	ja	Randnotiz oder nicht zuordenbar
30596689	ja	genetische Assoziationsstudie
30257524	ja	genetische Assoziationsstudie
29885460	nein	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
29800226	ja	Randnotiz oder nicht zuordenbar
29551506	nein	Randnotiz oder nicht zuordenbar
29891935	ja	Randnotiz oder nicht zuordenbar
29686088	ja	experimentelle Studie
29486404	nein	Randnotiz oder nicht zuordenbar
29358124	ja	experimentelle Studie
29335418	ja	genetische Assoziationsstudie
28988713	ja	experimentelle Studie
29097185	ja	experimentelle Studie
28941979	ja	experimentelle Studie
28987881	nein	experimentelle Studie
28703135	ja	genetische Assoziationsstudie
28548211	ja	Randnotiz oder nicht zuordenbar
28778150	ja	Randnotiz oder nicht zuordenbar
28738841	ja	Randnotiz oder nicht zuordenbar
28514117	ja	Randnotiz oder nicht zuordenbar
28686003	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
28637922	ja	genetische Assoziationsstudie
28334830	ja	Randnotiz oder nicht zuordenbar
28516910	ja	genetische Assoziationsstudie
28132833	ja	experimentelle Studie
28889998	nein	genetische Assoziationsstudie
28553563	ja	experimentelle Studie
28241208	ja	Randnotiz oder nicht zuordenbar
28198095	ja	Randnotiz oder nicht zuordenbar
28129963	nein	Randnotiz oder nicht zuordenbar
28100790	ja	Randnotiz oder nicht zuordenbar

PMID/DOI	Volltext verfügbar?	Studientyp
28225792	ja	genetische Assoziationsstudie
27989757	ja	experimentelle Studie
28635422	nein	genetische Assoziationsstudie
27420564	nein	genetische Assoziationsstudie
28045574	ja	experimentelle Studie
28005671	ja	experimentelle Studie
27881906	ja	experimentelle Studie
27657855	ja	experimentelle Studie
27768796	ja	genetische Assoziationsstudie
27755538	ja	Randnotiz oder nicht zuordenbar
27687499	ja	genetische Assoziationsstudie, experimentelle Studie
27643879	ja	genetische Assoziationsstudie
27755968	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
27459452	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
26848857	nein	Randnotiz oder nicht zuordenbar
27576376	ja	genetische Assoziationsstudie
27572114	ja	genetische Assoziationsstudie
26614632	ja	genetische Assoziationsstudie
27416785	ja	genetische Assoziationsstudie
27374485	ja	experimentelle Studie
27094371	nein	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
26733291	ja	genetische Assoziationsstudie
27258093	ja	genetische Assoziationsstudie
26742632	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
27039021	ja	andere Studien zu AMD-verwandten Themen
27144842	ja	experimentelle Studie
27199657	ja	experimentelle Studie
27090374	ja	genetische Assoziationsstudie
27015561	ja	genetische Assoziationsstudie
27116668	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
27064391	ja	genetische Assoziationsstudie
26854823	ja	genetische Assoziationsstudie
26441265	nein	andere Studien zu AMD-verwandten Themen
26961928	ja	genetische Assoziationsstudie
27007659	ja	genetische Assoziationsstudie
27077128	ja	andere Studien zu AMD-verwandten Themen
26686680	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
26493035	ja	genetische Assoziationsstudie
26620591	ja	Randnotiz oder nicht zuordenbar
26912740	ja	experimentelle Studie
26927695	ja	Randnotiz oder nicht zuordenbar
26847702	ja	experimentelle Studie

PMID/DOI	Volltext verfügbar?	Studientyp
26830004	ja	Randnotiz oder nicht zuordenbar
26691988	ja	Randnotiz oder nicht zuordenbar
26630912	ja	experimentelle Studie
26796995	ja	genetische Assoziationsstudie
27193946	ja	Randnotiz oder nicht zuordenbar
26332911	nein	genetische Assoziationsstudie
26953025	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
26427397	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
26385991	ja	experimentelle Studie
26677855	ja	Randnotiz oder nicht zuordenbar
26641553	ja	genetische Assoziationsstudie
26152901	ja	genetische Assoziationsstudie
26435335	ja	andere Studien zu AMD-verwandten Themen
26468283	ja	experimentelle Studie
26310622	ja	experimentelle Studie
26542071	ja	genetische Assoziationsstudie
26650722	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
26551330	ja	andere Studien zu AMD-verwandten Themen
26359312	ja	experimentelle Studie
26337002	ja	genetische Assoziationsstudie
26467978	ja	genetische Assoziationsstudie
26501415	ja	genetische Assoziationsstudie
25986585	nein	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
25894836	ja	Randnotiz oder nicht zuordenbar
26215151	ja	genetische Assoziationsstudie
26149093	ja	experimentelle Studie
26113213	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
26081444	ja	genetische Assoziationsstudie
25795913	ja	andere Studien zu AMD-verwandten Themen
26255974	ja	genetische Assoziationsstudie
26067391	ja	genetische Assoziationsstudie
26275133	ja	genetische Assoziationsstudie
26305533	ja	Randnotiz oder nicht zuordenbar
26069235	ja	Randnotiz oder nicht zuordenbar
25944849	ja	Randnotiz oder nicht zuordenbar
25342062	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
26207622	ja	genetische Assoziationsstudie
26171855	ja	genetische Assoziationsstudie
26217379	ja	genetische Assoziationsstudie
26176866	ja	genetische Assoziationsstudie
26218915	ja	experimentelle Studie
25880396	ja	genetische Assoziationsstudie
25788521	ja	genetische Assoziationsstudie

PMID/DOI	Volltext verfügbar?	Studientyp
25986072	ja	genetische Assoziationsstudie
25893795	ja	genetische Assoziationsstudie
26150894	ja	experimentelle Studie
25991857	ja	experimentelle Studie
25680934	ja	genetische Assoziationsstudie
25962167	ja	genetische Assoziationsstudie
25802332	ja	experimentelle Studie
25950802	ja	genetische Assoziationsstudie
25957687	ja	experimentelle Studie
25770910	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
25668385	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
25627090	nein	genetische Assoziationsstudie
25763762	ja	Randnotiz oder nicht zuordenbar
25688879	nein	genetische Assoziationsstudie
25938061	ja	genetische Assoziationsstudie
25881145	ja	genetische Assoziationsstudie
25655794	ja	genetische Assoziationsstudie
25872646	ja	genetische Assoziationsstudie, experimentelle Studie
25124732	ja	Randnotiz oder nicht zuordenbar
25820866	ja	genetische Assoziationsstudie
25800435	ja	genetische Assoziationsstudie
25775051	ja	experimentelle Studie
25377141	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
25486088	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
25665771	ja	genetische Assoziationsstudie
25439433	ja	genetische Assoziationsstudie
25893111	ja	genetische Assoziationsstudie
25626968	ja	experimentelle Studie
25519903	ja	experimentelle Studie
28532374	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
26617902	ja	genetische Assoziationsstudie
24303777	nein	genetische Assoziationsstudie
25883802	ja	genetische Assoziationsstudie
25613099	nein	Randnotiz oder nicht zuordenbar
25629512	ja	genetische Assoziationsstudie
25448922	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
25284761	ja	andere Studien zu AMD-verwandten Themen
25558172	ja	genetische Assoziationsstudie
25213188	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
25232192	ja	experimentelle Studie
24642830	ja	genetische Assoziationsstudie
25416513	ja	genetische Assoziationsstudie

PMID/DOI	Volltext verfügbar?	Studientyp
25305316	ja	experimentelle Studie
25298412	ja	experimentelle Studie
25058583	ja	experimentelle Studie
24974817	ja	genetische Assoziationsstudie
24899048	ja	genetische Assoziationsstudie
25125423	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
25205864	ja	genetische Assoziationsstudie
25329968	ja	andere Studien zu AMD-verwandten Themen
25146986	ja	genetische Assoziationsstudie
25205869	ja	experimentelle Studie
25205867	ja	experimentelle Studie
25010633	ja	genetische Assoziationsstudie
24847005	ja	genetische Assoziationsstudie
25352734	ja	genetische Assoziationsstudie
25203061	ja	genetische Assoziationsstudie, experimentelle Studie
25034605	ja	experimentelle Studie
25159211	ja	experimentelle Studie
24519512	nein	genetische Assoziationsstudie
24879949	ja	genetische Assoziationsstudie
25015356	ja	genetische Assoziationsstudie
25074767	ja	genetische Assoziationsstudie
25074778	ja	experimentelle Studie
24634144	ja	genetische Assoziationsstudie, experimentelle Studie
24428835	ja	genetische Assoziationsstudie
24970616	ja	genetische Assoziationsstudie
24799364	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
24906858	ja	genetische Assoziationsstudie
24704580	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
24727260	ja	andere Studien zu AMD-verwandten Themen
24829491	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
24953666	ja	experimentelle Studie
24526414	ja	genetische Assoziationsstudie, experimentelle Studie
24812550	ja	genetische Assoziationsstudie, experimentelle Studie
24439028	ja	genetische Assoziationsstudie
24866319	ja	genetische Assoziationsstudie
24797388	ja	experimentelle Studie
24781946	ja	genetische Assoziationsstudie
24374240	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
24433969	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
24558195	ja	experimentelle Studie

PMID/DOI	Volltext verfügbar?	Studientyp
24736606	ja	genetische Assoziationsstudie
24365177	ja	genetische Assoziationsstudie
24242183	ja	genetische Assoziationsstudie
24290803	ja	genetische Assoziationsstudie
24291520	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
24622760	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
24400796	ja	experimentelle Studie
24467558	ja	andere Studien zu AMD-verwandten Themen
24498017	ja	genetische Assoziationsstudie
25436140	ja	andere Studien zu AMD-verwandten Themen
25132797	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
25109799	nein	experimentelle Studie
25165703	ja	experimentelle Studie
25101280	ja	andere Studien zu AMD-verwandten Themen
24346170	ja	genetische Assoziationsstudie
23943789	ja	experimentelle Studie
24373284	ja	genetische Assoziationsstudie
24335064	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
24120328	ja	genetische Assoziationsstudie
24265543	ja	experimentelle Studie
24258680	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
23868022	nein	genetische Assoziationsstudie
24036952	ja	genetische Assoziationsstudie
24036950	ja	genetische Assoziationsstudie
24036949	ja	genetische Assoziationsstudie
23891863	ja	genetische Assoziationsstudie
24012762	ja	experimentelle Studie
23940728	ja	genetische Assoziationsstudie
23821195	ja	andere Studien zu AMD-verwandten Themen
23860760	ja	andere Studien zu AMD-verwandten Themen
23713688	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
24455700	ja	experimentelle Studie
10.1111/rssc.12337	ja	Randnotiz oder nicht zuordenbar
10.3989/gya.0830162	ja	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
10.1016/j.infrared.2016.03.016	nein	andere Studien zu AMD-verwandten Themen
10.1016/j.ophtha.2014.01.002	ja	andere Studien zu AMD-verwandten Themen
30754662	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
30696106	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
30554116	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
30180336	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
30373226	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
30469381	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
29631023	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material

PMID/DOI	Volltext verfügbar?	Studientyp
30177632	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
29331556	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
29633521	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
29599782	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
10.3389/fpsyt.2017.00247	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
28220606	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
28861360	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
28189495	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
27902638	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
28335932	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
27989322	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
27269047	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
27652913	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
27577534	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
26518628	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
27013237	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
27252648	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
26852301	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
26020418	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
26683869	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
27170480	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
26493033	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
26282832	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
25536112	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
25804937	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
26088679	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
25953951	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
25232026	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
26239448	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
26239453	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
25645700	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
25637656	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
25596882	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
25495259	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
25586104	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
26239128	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
25339628	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
24911983	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
25729613	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
26237026	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
25873768	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
25156067	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
25034031	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material

PMID/DOI	Volltext verfügbar?	Studientyp
25111812	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
25032678	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
24993325	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
25014751	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
24581182	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
25058632	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
24917882	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
24691477	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
24702844	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
24291204	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
25478207	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
25276841	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
24335201	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
24112216	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
24105633	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
23830046	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
23962718	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
24112618	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
23713713	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
23750638	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
23702979	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
23562072	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
24369445	gefiltert	Review, Kommentar oder redaktionelles Material
29942042	gefiltert, Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
30280493	gefiltert, Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
30129971	gefiltert, Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
29729972	gefiltert, Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
29125146	gefiltert, Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
29197628	gefiltert, Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
28948331	gefiltert, Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
28522341	gefiltert, Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
30225264	gefiltert, Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
29660777	gefiltert, Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
29577807	gefiltert, Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)

PMID/DOI	Volltext verfügbar?	Studientyp
29473871	gefiltert, Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
29468838	gefiltert, Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
28602950	gefiltert, Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
28816076	gefiltert, Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
27901647	gefiltert, Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
28482029	gefiltert, Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
28553324	gefiltert, Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
27942748	gefiltert, Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
27480216	gefiltert, Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
27939104	gefiltert, Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
27329102	gefiltert, Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
27101020	gefiltert, Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
26959068	gefiltert, Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
28032115	gefiltert, Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
30290150	Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
29259020	Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
29706360	Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
30071029	Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
30037017	Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
29686068	Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
29636475	Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
29529059	Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
29346644	Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
28926193	Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)

PMID/DOI	Volltext verfügbar?	Studientyp
29148965	Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
29323771	Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
28912512	Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
28928087	Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
29135322	Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
29235454	Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
29288272	Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
29025108	Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
28823871	Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
28750115	Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
28774272	Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
28813576	Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
27966779	Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
28461203	Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
28397307	Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
28659708	Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
28128795	Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
28341650	Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
28343170	Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
28250457	Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
28192798	Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
28086806	Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
27918759	Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
28011711	Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)

PMID/DOI	Volltext verfügbar?	Studientyp
27861126	Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
27771146	Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
27751744	Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
27893849	Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
28173125	Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
27832277	Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
27297499	Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
27787563	Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
27156982	Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
27625572	Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
27552409	Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
27257685	Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
27241461	Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
27171197	Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
27071115	Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
27116550	Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
27010695	Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
26782979	Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)
29263899	Duplikat	Duplikat → siehe Zitationen von Fritsche et al. (2016)

Anhangstabelle 6: Genetische Assoziationsstudien der Zitationen von Fritsche et al. (2013)

PMID/DOI	Volltext verfügbar?	Merkmal	Genotypisierungsdaten	Locus
30845235	ja	phänotypische Merkmale	für AMD repräsentative SNPs	MMP2
30642396	ja	Genexpression	Anderes	n
29299721	ja	phänotypische Merkmale	Whole-Genome-Sequencing	MERTK
30596689	ja	phänotypische Merkmale	für AMD repräsentative SNPs	n
30257524	ja	phänotypische Merkmale	für ein Gen repräsentative SNPs	SGCD
29335418	ja	phänotypische Merkmale	für AMD repräsentative SNPs	ARMS2
28703135	ja	phänotypische Merkmale	Genotypisierungschips	n
28637922	ja	Therapieansprache	für AMD repräsentative SNPs	n
28516910	ja	Genexpression	Genotypisierungschips	n
28889998	nein	phänotypische Merkmale	für ein Gen repräsentative SNPs	APOE
28225792	ja	phänotypische Merkmale	für ein Gen repräsentative SNPs	ADAMTS9, GCKR, PPARG
28635422	nein	phänotypische Merkmale	für ein Gen repräsentative SNPs	MT
27420564	nein	phänotypische Merkmale	für AMD repräsentative SNPs	n
27768796	ja	phänotypische Merkmale	für AMD repräsentative SNPs	n
27687499	ja	phänotypische Merkmale	nicht zu entnehmen	ADAMTS9
27643879	ja	phänotypische Merkmale	für ein Gen repräsentative SNPs	CFI, COL8A1, LIPC, APOE
27576376	ja	phänotypische Merkmale	nicht zu entnehmen	n
27572114	ja	phänotypische Merkmale	Whole-Exome-Sequencing	CFH
26614632	ja	phänotypische Merkmale	für ein Gen repräsentative SNPs	CFH, ARMS2
27416785	ja	phänotypische Merkmale	für ein Gen repräsentative SNPs	DMBT1, ARMS/HTRA
26733291	ja	phänotypische Merkmale	für ein Gen repräsentative SNPs	HLA-A/-B/-C/-DPA1/-DPB1/-DQA1/-DRB1
27258093	ja	phänotypische Merkmale, metabolische Merkmale	für AMD repräsentative SNPs	n
27090374	ja	phänotypische Merkmale	Anderes	C4

PMID/DOI	Volltext verfügbar?	Merkmal	Genotypisierungsdaten	Locus
27015561	ja	phänotypische Merkmale	Anderes	n
27064391	ja	phänotypische Merkmale	für ein Gen repräsentative SNPs	VEGFA, VEGFB, PGF
26854823	ja	phänotypische Merkmale	für AMD repräsentative SNPs	n
26961928	ja	Therapieansprache, Krankheitsprogression	für AMD repräsentative SNPs	n
27007659	ja	phänotypische Merkmale	Whole-Exome-Sequencing	n
26493035	ja	phänotypische Merkmale	nicht zu entnehmen	n
26796995	ja	phänotypische Merkmale	für ein Gen repräsentative SNPs	TLR3
26332911	nein	phänotypische Merkmale	für ein Gen repräsentative SNPs	ARMS2, CFH
26641553	ja	metabolische Merkmale	für ein Gen repräsentative SNPs	LIPC, CETP, APOE, FADS1, LPL, ABCA1
26152901	ja	phänotypische Merkmale	für AMD repräsentative SNPs	n
26542071	ja	phänotypische Merkmale	für AMD repräsentative SNPs	n
26337002	ja	phänotypische Merkmale	Genotypisierungschips	n
26467978	ja	phänotypische Merkmale	Genotypisierungschips	n
26501415	ja	metabolische Merkmale, phänotypische Merkmale	Sequenzanalyse eines Gens	CFH
26215151	ja	phänotypische Merkmale	für ein Gen repräsentative SNPs, Sequenzanalyse eines Gens	CFH
26081444	ja	phänotypische Merkmale	für AMD repräsentative SNPs	n
26255974	ja	phänotypische Merkmale	nicht zu entnehmen	n
26067391	ja	Genexpression	Anderes	n
26275133	ja	Krankheitsprogression	Genotypisierungschips	n
26207622	ja	metabolische Merkmale	für ein Gen repräsentative SNPs	MBL2, FCN2
26171855	ja	phänotypische Merkmale	für AMD repräsentative SNPs	n
26217379	ja	phänotypische Merkmale	Whole-Exome-Sequencing, für AMD repräsentative SNPs	n
26176866	ja	phänotypische Merkmale	nicht zu entnehmen	n
25880396	ja	phänotypische Merkmale	für ein Gen repräsentative SNPs	CFH

PMID/DOI	Volltext verfügbar?	Merkmal	Genotypisierungsdaten	Locus
25788521	ja	locus	Sequenzanalyse eines Gens	CFI
25986072	ja	phänotypische Merkmale	Whole-Exome-Sequencing	n
25893795	ja	phänotypische Merkmale	für ein Gen repräsentative SNPs	CST3
25680934	ja	phänotypische Merkmale	für AMD repräsentative SNPs, Sequenzanalyse eines Gens	DAPL1
25962167	ja	Krankheitsprogression	nicht zu entnehmen	n
25950802	ja	phänotypische Merkmale	nicht zu entnehmen	NTN1
25627090	nein	phänotypische Merkmale	für ein Gen repräsentative SNPs	CFH, HTRA1
25688879	nein	phänotypische Merkmale	für ein Gen repräsentative SNPs	C3
25938061	ja	phänotypische Merkmale	für ein Gen repräsentative SNPs	SERPING1
25881145	ja	Therapieansprache	für ein Gen repräsentative SNPs	CFH, HTRA1, C3
25655794	ja	Krankheitsprogression	nicht zu entnehmen	n
25872646	ja	phänotypische Merkmale	Whole-Exome-Sequencing	n
25820866	ja	phänotypische Merkmale	für ein Gen repräsentative SNPs	PEDF
25800435	ja	phänotypische Merkmale	für ein Gen repräsentative SNPs	SERPING1
25665771	ja	phänotypische Merkmale	Sequenzanalyse eines Gens	HLA-DRB1, -DQA1, -DQB1, -DPB1
25439433	ja	phänotypische Merkmale	für AMD repräsentative SNPs	n
25893111	ja	phänotypische Merkmale	für AMD repräsentative SNPs	n
26617902	ja	phänotypische Merkmale	für ein Gen repräsentative SNPs	COL8A1
24303777	nein	phänotypische Merkmale	für ein Gen repräsentative SNPs	VEGFA
25883802	ja	phänotypische Merkmale	für AMD repräsentative SNPs	n
25629512	ja	phänotypische Merkmale	Genotypisierungschips	n
25558172	ja	Therapieansprache	für AMD repräsentative SNPs	n
24642830	ja	phänotypische Merkmale	für ein Gen repräsentative SNPs	CFI
25416513	ja	phänotypische Merkmale	für ein Gen repräsentative SNPs	GDF6
24974817	ja	Therapieansprache	für ein Gen repräsentative SNPs	ARMS2, CFH

PMID/DOI	Volltext verfügbar?	Merkmal	Genotypisierungsdaten	Locus
24899048	ja	phänotypische Merkmale	Whole-Exome-Sequencing, Sequenzanalyse eines Gens	FBN2
25205864	ja	phänotypische Merkmale	für AMD repräsentative SNPs, für Laborwerte repräsentative SNPs	n
25146986	ja	Krankheitsprogression	Genotypisierungschips	n
25010633	ja	phänotypische Merkmale	für ein Gen repräsentative SNPs	LIPC
24847005	ja	phänotypische Merkmale	Whole-Exome-Sequencing	n
25352734	ja	phänotypische Merkmale	für ein Gen repräsentative SNPs	CFI
25203061	ja	phänotypische Merkmale	Anderes	n
24519512	nein	phänotypische Merkmale	für ein Gen repräsentative SNPs	C2, C3, CFB
24879949	ja	Krankheitsprogression	Genotypisierungschips	n
25015356	ja	phänotypische Merkmale	Genotypisierungschips	VEGFA
25074767	ja	phänotypische Merkmale	für ein Gen repräsentative SNPs	CFH, ARMS2
24634144	ja	Genexpression	Anderes	n
24428835	ja	phänotypische Merkmale	nicht zu entnehmen	ADAMTS9
24970616	ja	Krankheitsprogression	für ein Gen repräsentative SNPs	CFH, ABCA1, ARMS2
24906858	ja	phänotypische Merkmale	für AMD repräsentative SNPs, Whole-Exome-Sequencing	n
24526414	ja	phänotypische Merkmale	für ein Gen repräsentative SNPs	RAD51B
24812550	ja	phänotypische Merkmale	für ein Gen repräsentative SNPs	FLT1, VEGFA, VASH1
24439028	ja	phänotypische Merkmale	Genotypisierungschips	n
24866319	ja	phänotypische Merkmale	Genotypisierungschips	n
24781946	ja	phänotypische Merkmale	nicht zu entnehmen	n
24736606	ja	phänotypische Merkmale	Sequenzanalyse eines Gens	C3
24365177	ja	Therapieansprache	für ein Gen repräsentative SNPs	VEGF-A/-B/-C/-D (FIGF), PGF, VEGF-receptors --> FLT1, KDR, FLT4, PEDF/SERPINF1
24242183	ja	Genexpression	Anderes	n
24290803	ja	Therapieansprache	für ein Gen repräsentative SNPs	CFH, ARMS2

PMID/DOI	Volltext verfügbar?	Merkmal	Genotypisierungsdaten	Locus
24498017	ja	Krankheitsprogression	für AMD repräsentative SNPs	n
24346170	ja	phänotypische Merkmale	für ein Gen repräsentative SNPs	GSTP1, STARD3, BCMO1, BCO2, RORA, RPE65, CD36, SCARB1, SCARB2, ABCA1, ABCG5, ABCG8, LIPC, APOE, CETP, ELOVL2, ELOVL4, ELOVL5, CFH, ARMS2, ALDH3A2
24373284	ja	Genexpression	Anderes	IL17RC
24120328	ja	Krankheitsprogression	für AMD repräsentative SNPs	n
23868022	nein	phänotypische Merkmale	für ein Gen repräsentative SNPs	CFH, HTRA1, RAD51, B3GALT1, TNFRSF10A, REST-C4ORF14-POLR2B-IGFBP7
24036952	ja	phänotypische Merkmale	Sequenzanalyse eines Gens, für ein Gen repräsentative SNPs	C3, C9
24036950	ja	phänotypische Merkmale	Whole-Genome-Sequencing, Genotypisierungsships	n
24036949	ja	phänotypische Merkmale	Sequenzanalyse eines Gens	n
23891863	ja	Therapieansprache	Genotypisierungsships	n
23940728	ja	phänotypische Merkmale	für ein Gen repräsentative SNPs	GAB1, MAP3K4, MAP3K5, MAP3K9, JNK3A1, NR2C2

Anhangstabelle 7: Experimentelle Studien der Zitationen von Fritsche et al. (2013)

PMID/DOI	Volltext verfügbar?	Modellsystem	Studienziel	Locus
30870514	ja	Zelllinien	Locus-Investigation	ERBB2
30666961	ja	Tiermodell	Locus-Investigation	TGFbeta
30642396	ja	menschliches Spenderaugengewebe, Zelllinien	Genexpression	n
30644965	ja	Bioproben	Biomarker	n
29686088	ja	Tiermodell	Stoffwechsel	ABCA4
29358124	ja	Zelllinien	Stoffwechsel	n
28988713	ja	Tiermodell, Zelllinien	Therapieentwicklung	OTX2
29097185	ja	Zelllinien, menschliches Spenderaugengewebe	Stoffwechsel	Fib3/EFEMP1, ACAT1/2, ApoB
28941979	ja	Tiermodell, menschliches Spenderaugengewebe	Locus-Investigation	HTRA1
28987881	nein	Tiermodell	Therapieentwicklung	n
28132833	ja	Zelllinien, menschliches Spenderaugengewebe	Therapieentwicklung, Stoffwechsel	n
28553563	ja	Tiermodell	Therapieentwicklung	FLT1
27989757	ja	Zelllinien, Bioproben	Stressreaktion, Biomarker	CD5L
28045574	ja	Zelllinien	Therapieentwicklung, Locus-Investigation	KRT8, MAPK1/3/ERK
28005671	ja	menschliches Spenderaugengewebe	Biomarker	n
27881906	ja	menschliches Spenderaugengewebe, Tiermodell	Locus-Investigation	HSPA5
27657855	ja	menschliches Spenderaugengewebe	Stoffwechsel	n
27687499	ja	Zelllinien	Locus-Investigation	ADAMTS9, B3GLCT
27374485	ja	Zelllinien	Genexpression	n
27144842	ja	Tiermodell	Therapieentwicklung	n
27199657	ja	Zelllinien	Stoffwechsel	n
26912740	ja	Nicht zuordenbar	Stoffwechsel	n
26847702	ja	Zelllinien	Stressreaktion	n
26630912	ja	Tiermodell	Stoffwechsel	n

PMID/DOI	Volltext verfügbar?	Modellsystem	Studienziel	Locus
26385991	ja	Nicht zuordenbar	Therapieentwicklung	HTRA1
26468283	ja	Bioproben	Locus-Investigation, Stressreaktion	CFH
26310622	ja	Nicht zuordenbar	Locus-Investigation	HTRA1, TGFbeta
26359312	ja	Tiermodell	Therapieentwicklung	n
26149093	ja	Tiermodell	Locus-Investigation, Stressreaktion	CCL2, DAF1
26218915	ja	menschliches Spenderaugengewebe	Locus-Investigation	CFH
26150894	ja	Zelllinien	Stressreaktion	n
25991857	ja	Tiermodell	Locus-Investigation	CFH
25802332	ja	Zelllinien	Locus-Investigation, Stoffwechsel	C3, TGFbeta, ERK1/2, SMAD3
25957687	ja	Zelllinien	Locus-Investigation	BSG1, GLUT1
25872646	ja	Tiermodell	Locus-Investigation	UBE3D
25775051	ja	Tiermodell	Stoffwechsel	n
25626968	ja	Tiermodell	Locus-Investigation	CCL2
25519903	ja	Tiermodell, Zelllinien	Locus-Investigation	ARMS/HTRA
25232192	ja	Tiermodell	Therapieentwicklung	n
25305316	ja	Nicht zuordenbar	Locus-Investigation, Stoffwechsel	FHL1, Y402H
25298412	ja	Bioproben	Biomarker	n
25058583	ja	menschliches Spenderaugengewebe	Stoffwechsel	n
25205869	ja	Zelllinien, Bioproben, other	Stoffwechsel	n
25205867	ja	Tiermodell	Locus-Investigation, Stressreaktion	ARMS/HTRA
25203061	ja	Zelllinien	Locus-Investigation	hsa-mir-361-5p (miRNA)
25034605	ja	Bioproben	Locus-Investigation	WIF-1, DKK-3
25159211	ja	Tiermodell	Locus-Investigation	AHR
25074778	ja	menschliches Spenderaugengewebe	Stoffwechsel, Locus-Investigation	Y402H
24634144	ja	menschliches Spenderaugengewebe	Genexpression	n
24953666	ja	Tiermodell	Therapieentwicklung	n
24526414	ja	Zelllinien	Locus-Investigation	RAD51B

PMID/DOI	Volltext verfügbar?	Modellsystem	Studienziel	Locus
24812550	ja	Nicht zuordenbar	Locus-Investigation	FLT1
24797388	ja	Nicht zuordenbar	Therapieentwicklung	n
24558195	ja	Tiermodell	Locus-Investigation	VEGFA
24400796	ja	Zelllinien, Bioproben	Biomarker	n
25109799	nein	Nicht zuordenbar	Therapieentwicklung	n
25165703	ja	Nicht zuordenbar	nicht zuordenbar	n
23943789	ja	Tiermodell	Stoffwechsel	C3
24265543	ja	menschliches Spenderaugengewebe	Genexpression	CFH
24012762	ja	Nicht zuordenbar	Stoffwechsel, Locus-Investigation	VEGFA
24455700	ja	Nicht zuordenbar	nicht zuordenbar	n

Anhangstabelle 8: Untersuchte Loci der Zitationen von Fritsche et al. (2016) (Arbeiten ohne zugänglichen Volltext ausgeschlossen)

Locus-nummer	Locusname	Anzahl Signale	Anzahl Gene	Chancen-verhältnis	Erstmals berichtet 2016	genetische Assoziationsstudien	Summe genetische Assoziationsstudien	experimentelle Studien	Summe experimentelle Studien	Summe gesamt
1	CFH	8	12	1,96	bekannt	CFH (9)	9	CFH (5)	5	14
2	COL4A3	1	3	1,09	neu		0		0	0
3	ADAMTS9-AS2	1	3	1,14	bekannt		0		0	0
4	COL8A1	2	7	1,85	bekannt		0	COL8A1 (1)	1	1
5	CFI	2	7	1,15	bekannt	CFI (2)	2	CFI (1)	1	3
6	C9	1	3	1,67	bekannt	C9 (2)	2	C9 (1)	1	3
7	PRLR/SPEF2	1	6	1,41	neu		0		0	0
8	C2/CFB/SKIV2L	4	110	1,96	bekannt	CFB (1), TNF (1)	1	C4 (1), CFB (2)	4	5
9	VEGFA	1	1	1,15	bekannt		0		0	0
10	KMT2E/SRPK2	1	7	1,14	neu		0		0	0
11	PILRB/PILRA	1	23	1,15	neu	PILRA (1)	1	PILRA (1)	1	2
12	TNFRSF10A	1	5	1,12	bekannt		0		0	0
13	MIR6130/RORB	1	0	1,12	neu		0		0	0
14	TRPM3	1	2	1,11	neu		0		0	0
15	TGFBR1	1	4	1,14	bekannt		0	TGFbeta (1)	1	1
16	ABCA1	1	1	1,12	neu		0	ABCA1 (2)	2	2
17	ARHGAP21	1	3	1,12	neu		0		0	0
18	ARMS2/HTRA1	1	5	2,93	bekannt	ARMS/HTRA (2), ARMS2 (1)	3	HTRA1 (2), ARMS2 (1)	3	6
19	RDH5/CD63	1	13	1,18	neu		0		0	0
20	ACAD10	1	19	1,6	neu		0		0	0
21	B3GALT1	1	2	1,11	bekannt		0		0	0
22	RAD51B	2	1	1,14	bekannt				0	0

Locus-nummer	Locusname	Anzahl Signale	Anzahl Gene	Chancenverhältnis	Erstmals berichtet 2016	genetische Assoziationsstudien	Summe genetische Assoziationsstudien	experimentelle Studien	Summe experimentelle Studien	Summe gesamt
23	LIPC	1	1	1,15	bekannt	LIPC (1)	1	LIPC (1)	1	2
24	CETP	2	5	1,15	bekannt		0		0	0
25	CTRB2/CTRB1	1	12	1,27	neu		0		0	0
26	TMEM97/VTN	1	15	1,09	neu		0		0	0
27	NPLOC4/SPAN10	1	16	1,12	neu		0		0	0
28	C3	3	18	1,47	bekannt	C3 (3)	3	C3 (3)	3	6
29	CNN2	1	10	1,11	neu		0		0	0
30	APOE	2	24	1,49	bekannt	APOE4 (1)	1		0	1
31	MMP9	1	10	1,19	neu		0		0	0
32	C20orf85	1	1	1,32	neu		0		0	0
33	SYN3/TIMP3	1	2	1,27	bekannt		0	TIMP3 (2)	2	2
34	SLC16A8	1	17	1,14	bekannt		0	SLC16A8 (1)	1	1

Anhangstabelle 9: Untersuchte Loci der Zitationen von Fritsche et al. (2016) (Arbeiten ohne zugänglichen Volltext eingeschlossen)

Locus-nummer	Locusname	Anzahl Signale	Anzahl Gene	Chancenverhältnis	Erstmals berichtet 2016	genetische Assoziationsstudien	Summe genetische Assoziationsstudien	Experimentelle Studien	Summe experimentelle Studien	Summe gesamt
1	CFH	8	12	1,96	bekannt	CFH (10)	10	CFH (5)	5	15
2	COL4A3	1	3	1,09	neu		0		0	0
3	ADAMTS9-AS2	1	3	1,14	bekannt		0		0	0
4	COL8A1	2	7	1,85	bekannt		0	COL8A1 (1)	1	1
5	CFI	2	7	1,15	bekannt	CFI (2)	2	CFI (1)	1	3
6	C9	1	3	1,67	bekannt	C9 (2)	2	C9 (1)	1	3
7	PRLR/SPEF2	1	6	1,41	neu		0		0	0
8	C2/CFB/SKIV2L	4	110	1,96	bekannt	CFB (1), TNF (1)	1	C4 (1), CFB (2)	4	5
9	VEGFA	1	1	1,15	bekannt		0		0	0
10	KMT2E/SRPK2	1	7	1,14	neu		0		0	0
11	PILRB/PILRA	1	23	1,15	neu	PILRA (1)	1	PILRA (1)	1	2
12	TNFRSF10A	1	5	1,12	bekannt		0		0	0
13	MIR6130/RORB	1	0	1,12	neu		0		0	0
14	TRPM3	1	2	1,11	neu		0		0	0
15	TGFBR1	1	4	1,14	bekannt		0	TGFbeta (1)	1	1
16	ABCA1	1	1	1,12	neu		0	ABCA1 (3)	3	3
17	ARHGAP21	1	3	1,12	neu		0		0	0
18	ARMS2/HTRA1	1	5	2,93	bekannt	ARMS/HTRA (2), ARMS2 (2)	4	HTRA1 (3), ARMS2 (1)	4	8
19	RDH5/CD63	1	13	1,18	neu		0		0	0
20	ACAD10	1	19	1,6	neu		0		0	0
21	B3GALT1	1	2	1,11	bekannt		0		0	0
22	RAD51B	2	1	1,14	bekannt				0	0

Locus-nummer	Locusname	Anzahl Signale	Anzahl Gene	Chancenverhältnis	Erstmals berichtet 2016	genetische Assoziationsstudien	Summe genetische Assoziationsstudien	Experimentelle Studien	Summe experimentelle Studien	Summe gesamt
23	LIPC	1	1	1,15	bekannt	LIPC (1)	1	LIPC (1)	1	2
24	CETP	2	5	1,15	bekannt		0		0	0
25	CTRB2/CTRB1	1	12	1,27	neu		0		0	0
26	TMEM97/VTN	1	15	1,09	neu		0		0	0
27	NPLOC4/SPAN10	1	16	1,12	neu		0		0	0
28	C3	3	18	1,47	bekannt	C3 (3)	3	C3 (3)	3	6
29	CNN2	1	10	1,11	neu		0		0	0
30	APOE	2	24	1,49	bekannt	APOE4 (1)	1		0	1
31	MMP9	1	10	1,19	neu		0		0	0
32	C20orf85	1	1	1,32	neu		0		0	0
33	SYN3/TIMP3	1	2	1,27	bekannt		0	TIMP3 (2)	2	2
34	SLC16A8	1	17	1,14	bekannt		0	SLC16A8 (1)	1	1

Anhangstabelle 10: Untersuchte Loci der Zitationen von Fritsche et al. (2013)

Locus-nummer	Locusname	Anzahl Signale	Anzahl Gene	Chancenverhältnis	Erstmals berichtet 2016	genetische Assoziationsstudien	Summe genetische Assoziationsstudien	Experimentelle Studien	Summe experimentelle Studien	Summe gesamt
1	CFH	8	12	1,96	bekannt	CFH (14)	14	CFH (7)	7	21
2	COL4A3	1	3	1,09	neu		0		0	0
3	ADAMTS9-AS2	1	3	1,14	bekannt	ADAMTS9 (3)	3	ADAMTS9 (1)	1	4
4	COL8A1	2	7	1,85	bekannt	COL8A1 (1)	1		0	1
5	CFI	2	7	1,15	bekannt	CFI (3)	3		0	3
6	C9	1	3	1,67	bekannt	C9 (1)	1		0	1
7	PRLR/SPEF2	1	6	1,41	neu		0		0	0
8	C2/CFB/SKIV2L	4	110	1,96	bekannt	CFB (1), C2 (1), C4 (1), HLA-B/-C (1), HLA-DQA1/-DRB1 (2)	6		0	6
9	VEGFA	1	1	1,15	bekannt	VEGFA (4)	4	VEGFA (2)	2	6
10	KMT2E/SRPK2	1	7	1,14	neu		0		0	0
11	PILRB/PILRA	1	23	1,15	neu		0		0	0
12	TNFRSF10A	1	5	1,12	bekannt	TNFRSF10A (1)	1		0	1
13	MIR6130/RORB	1	0	1,12	neu		0		0	0
14	TRPM3	1	2	1,11	neu		0		0	0
15	TGFBR1	1	4	1,14	bekannt		0	TGFbeta (3)	3	3
16	ABCA1	1	1	1,12	neu	ABCA1 (2)	2		0	2
17	ARHGAP21	1	3	1,12	neu		0		0	0
18	ARMS2/HTRA1	1	5	2,93	bekannt	HTRA1 (3), ARMS2 (8), ARMS/HTRA (1), DMBT1 (1)	16	HTRA1 (3), ARMS/HTRA (2)	5	21
19	RDH5/CD63	1	13	1,18	neu		0		0	0

Locus-nummer	Locusname	Anzahl Signale	Anzahl Gene	Chancenverhältnis	Erstmals berichtet 2016	genetische Assoziationsstudien	Summe genetische Assoziationsstudien	Experimentelle Studien	Summe experimentelle Studien	Summe gesamt
20	ACAD10	1	19	1,6	neu		0		0	0
21	B3GALT1	1	2	1,11	bekannt	B3GALT1 (1)	1		0	1
22	RAD51B	2	1	1,14	bekannt	RAD51B (2)	2	RAD51B (2)	2	4
23	LIPC	1	1	1,15	bekannt	LIPC (2)	2		0	2
24	CETP	2	5	1,15	bekannt	CETP (1)	1		0	1
25	CTRB2/CTRB1	1	12	1,27	neu		0		0	0
26	TMEM97/VTN	1	15	1,09	neu		0		0	0
27	NPLOC4/SPAN10	1	16	1,12	neu		0		0	0
28	C3	3	18	1,47	bekannt	C3 (5)	5	C3 (2)	2	7
29	CNN2	1	10	1,11	neu		0		0	0
30	APOE	2	24	1,49	bekannt	APOE (2)	2		0	2
31	MMP9	1	10	1,19	neu		0		0	0
32	C20orf85	1	1	1,32	neu		0		0	0
33	SYN3/TIMP3	1	2	1,27	bekannt		0		0	0
34	SLC16A8	1	17	1,14	bekannt		0		0	0

Anhangstabelle 11: Untersuchte Loci der Zitationen von Fritsche et al. 2013 und 2016 kombiniert

Locus-nummer	Locusname	Anzahl Signale	Anzahl Gene	Chancenverhältnis	Erstmals berichtet 2016	Summe genetische Assoziationsstudien	Summe experimentelle Studien gesamt	Summe gesamt
1	CFH	8	12	1,96	bekannt	24	12	36
2	COL4A3	1	3	1,09	neu	0	0	0
3	ADAMTS9-AS2	1	3	1,14	bekannt	3	1	4
4	COL8A1	2	7	1,85	bekannt	1	1	2
5	CFI	2	7	1,15	bekannt	5	1	6
6	C9	1	3	1,67	bekannt	3	1	4
7	PRLR/SPEF2	1	6	1,41	neu	0	0	0
8	C2/CFB/SKIV2L	4	110	1,96	bekannt	7	4	11
9	VEGFA	1	1	1,15	bekannt	4	2	6
10	KMT2E/SRPK2	1	7	1,14	neu	0	0	0
11	PILRB/PILRA	1	23	1,15	neu	1	1	2
12	TNFRSF10A	1	5	1,12	bekannt	1	0	1
13	MIR6130/RORB	1	0	1,12	neu	0	0	0
14	TRPM3	1	2	1,11	neu	0	0	0
15	TGFBR1	1	4	1,14	bekannt	0	4	4
16	ABCA1	1	1	1,12	neu	2	3	5
17	ARHGAP21	1	3	1,12	neu	0	0	0
18	ARMS2/HTRA1	1	5	2,93	bekannt	20	9	29
19	RDH5/CD63	1	13	1,18	neu	0	0	0
20	ACAD10	1	19	1,6	neu	0	0	0
21	B3GALT1	1	2	1,11	bekannt	1	0	1
22	RAD51B	2	1	1,14	bekannt	2	2	4
23	LIPC	1	1	1,15	bekannt	3	1	4
24	CETP	2	5	1,15	bekannt	1	0	1
25	CTRB2/CTRB1	1	12	1,27	neu	0	0	0

Locus-nummer	Locusname	Anzahl Signale	Anzahl Gene	Chancenverhältnis	Erstmals berichtet 2016	Summe genetische Assoziationsstudien	Summe experimentelle Studien gesamt	Summe gesamt
26	TMEM97/VTN	1	15	1,09	neu	0	0	0
27	NPLOC4/SPAN10	1	16	1,12	neu	0	0	0
28	C3	3	18	1,47	bekannt	8	5	13
29	CNN2	1	10	1,11	neu	0	0	0
30	APOE	2	24	1,49	bekannt	3	0	3
31	MMP9	1	10	1,19	neu	0	0	0
32	C20orf85	1	1	1,32	neu	0	0	0
33	SYN3/TIMP3	1	2	1,27	bekannt	0	2	2
34	SLC16A8	1	17	1,14	bekannt	0	1	1

Danksagung

Ich danke meinen beiden Tutoren Dr. Tobias Strunz und Dr. Christina Kiel sowie meinem Doktorvater Prof. Dr. Bernhard Weber für die hervorragende Betreuung und Unterstützung.