

medgen 2009 · 21:511–518  
 DOI 10.1007/s11825-009-0197-0  
 Online publiziert: 26. November 2009  
 © Springer-Verlag 2009

F.F. Brockschmidt<sup>1,2</sup> · A.M. Hillmer<sup>3</sup> · R. Kruse<sup>4</sup> · M.M. Nöthen<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Institut für Humangenetik, Universität Bonn

<sup>2</sup> Abteilung für Genomik, Forschungszentrum Life & Brain, Universität Bonn

<sup>3</sup> Genome Technology & Biology Group, Genome Institute of Singapore

<sup>4</sup> Hautklinik, Universität Düsseldorf

# Genetik der androgenetischen Alopezie

Die androgenetische Alopezie (AGA, erblich- bzw. hormonbedingter Haarausfall [MIM 109200; MIM 300710; MIM 612421]) ist die häufigste Form des Haarverlusts beim Menschen und betrifft in erster Linie Männer [26]. Frauen können ebenfalls eine AGA entwickeln [42, 59], sind jedoch deutlich seltener betroffen. Die AGA ist von Haarlosigkeit abzugrenzen, die als Symptom einer anderen Grunderkrankung auftreten. Hierzu zählen das polyzystische Ovarien-Syndrom (PCOS), auch bekannt als Stein-Leventhal-Syndrom, oder die myotone Dystrophie [11, 43]. Schon früh konnte die genetische Anlage als maßgebliche ätiologische Komponente für die AGA herausgestellt werden [24, 25]; Androgene sind dabei ein notwendiger Manifestationsfaktor. Der Einfluss von Umweltfaktoren wurde ebenfalls diskutiert [53, 73], ihr Beitrag wird aber – wenn überhaupt vorhanden – als äußerst gering eingeschätzt [56].

Im vorliegenden Beitrag soll ein Überblick zu den aktuellen Erkenntnissen der AGA gegeben werden.

## Physiologie des Haarwachstums

Haare wachsen nicht kontinuierlich, sondern in Zyklen. Ein Zyklus besteht aus einer Wachstumsphase (Anagen), einer Übergangsphase (Katagen) und einer Ruhephase (Telogen) und endet mit dem Ausfall des Haares (Exogen) [74]. Bei der AGA sind 2 Phasen des Haarzyklus verändert: das Anagen, welches normalerweise mehrere Jahre andauert, ist bis auf wenige Monate verkürzt, und das Telogen (in-

klusive Exogen), welches für gewöhnlich nur 3–4 Monate umfasst, ist deutlich verlängert und kann mehrere Jahre dauern [15, 40]. Als Konsequenz dieser Phasenverschiebungen befinden sich mehr Haare im Telogen als im Anagen [84, 85]. Die Haarfollikel inklusive der Dermalpapillen verkleinern sich (Miniaturisierung) [63, 72, 86]. Das Anagen verkürzt sich so sehr, dass ein neu wachsendes Haar (Miniaturhaar) nicht mehr die Kopfhautoberfläche erreicht und nur eine Pore sichtbar bleibt [72]. Als Konsequenz ergibt sich eine reduzierte Dichte des Haupthaars [18].

Die Ursachen für die veränderte Dynamik des Haarzyklus und für die Miniaturisierung des Haarfollikels sind noch nicht aufgeklärt, es wird jedoch vermutet, dass die Miniaturisierung der Dermalpapille zur Verkleinerung des gesamten Haarfollikels führt [57].

## Klinik

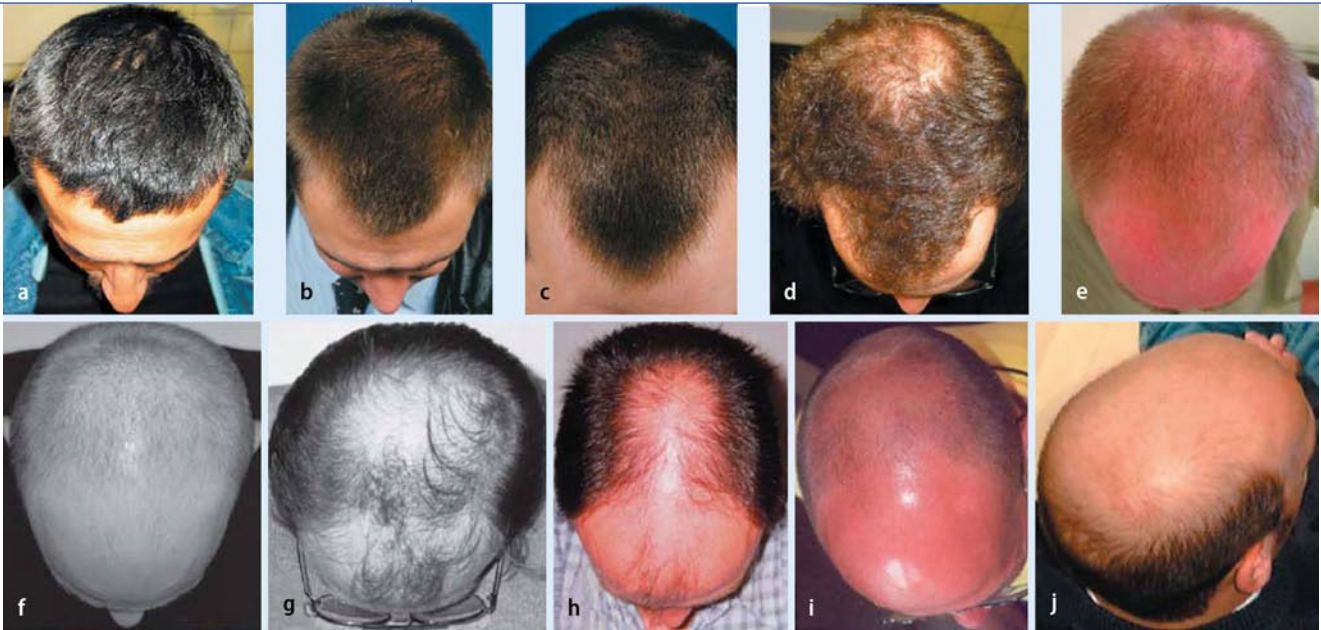
Bis zum Alter von 70 Jahren sind nahezu 80% der europäischen Männer von einer AGA betroffen [5, 25]. Der Verlust von Terminalhaaren am Kapillitium kann bereits in der Pubertät beginnen und folgt dabei einem charakteristischen männlichen Muster („male pattern“) (■ **Abb. 1**, [26]). Er beginnt an der frontalen Haargrenze mit Ausbildung der Geheimratsecken und setzt sich im zentralen Vertexbereich mit der Entwicklung einer Glatze fort. Beide betroffenen Areale weiten sich mit den Jahren aus und konfluieren. Der Haarverlust kann in maximaler Ausprägung bis zum Verbleib eines okzipitotemporalen Haarkranzes fortschreiten [25,

55]. Bei Frauen mit AGA folgt der Haarverlust typischerweise dem weiblichen Muster („female pattern“) mit parietal betonter diffuser Ausdünnung, während die frontale Haarlinie erhalten bleibt [47, 54]. Vor der Menopause sind weniger als 10% der Frauen betroffen, im Alter von über 70 Jahren mehr als 30% [6].

Bei der AGA kommt es nicht zu einem vollständigen Verlust der betroffenen Haarfollikel, sondern lediglich zu deren zunehmender Miniaturisierung mit der Bildung von kaum sichtbaren vellushaarähnlichen Miniaturhaaren. Die AGA führt vielfach zu einer erheblichen psychologischen Belastung und entfaltet dabei Krankheitswert [12, 75, 78]. Meist führt dies zur Konsultation eines Dermatologen.

## Pathophysiologie und Therapie

Die Veränderung des Haarzyklus in der AGA ist androgenabhängig [7, 24]. Ein niedriger Androgenspiegel, wie er bei Jungen vor der Pubertät vorliegt, verhindert die Entstehung einer AGA. Durch die verstärkte Bildung von Testosteron in der Pubertät und dem anschließend vergleichsweise hohen Testosteronspiegel in den folgenden Lebensjahren wird die Entstehung einer AGA erst möglich. Eunuchen, denen die überwiegend in den Hoden synthetisierten Androgene fehlen, entwickeln keine AGA. Bei ihnen kann jedoch durch Androgengabe eine AGA induziert werden, wenn diese bereits in der Familie auftrat [24, 25]. Diese Beobachtungen verdeutlichen die notwendige (aber nicht hinreichende) Voraussetzung eines An-



**Abb. 1** ▲ Klinische Bilder des Kapillitiums von Männern mit verschiedenen Stadien der androgenetischen Alopezie, Stadieneinteilung entsprechend der Hamilton-Norwood-Klassifikation, **a** Stadium I, **b** Stadium II, **c** Stadium III, **d** Stadium III vertex, **e** Stadium IV, **f** Stadium IVa, **g** Stadium V, **h** Stadium Va, **i** Stadium VI, **j** Stadium VII. (Mod. nach [26])

drogenspiegels des erwachsenen Mannes für die Entstehung der AGA.

Das Androgen Testosteron ist biologisch wenig aktiv und im Blut an das Sexualhormon bindende Globulin gebunden. Die Testosteronkonzentration im Serum von AGA-betroffenen Personen ist unauffällig, das Sexualhormon bindende Globulin ist jedoch reduziert, und im Speichel konnten erhöhte Testosteronwerte festgestellt werden [14]. Potenter als Testosteron ist Dihydrotestosteron (DHT), welches durch die 5- $\alpha$ -Reduktase aus Testosteron gebildet wird [13, 19]. Es sind 2 Isoformen der 5- $\alpha$ -Reduktase bekannt: Typ I wird in einer Vielzahl von Geweben exprimiert, wohin gegen Typ II vorwiegend in androgenabhängigen Geweben wie der Prostata und dem Haarfollikel detektiert werden kann [59]. Die Bedeutung einer funktionellen 5- $\alpha$ -Reduktase Typ II für die AGA ist unzweifelhaft, da Pseudohermaphroditen, denen eine funktionelle 5- $\alpha$ -Reduktase Typ II fehlt, keine AGA entwickeln [2, 39].

Im Gegensatz zu Männern zeigen Frauen eine erhöhte Aromataseaktivität in der Kopfhaut. Aromatasen katalysieren die Umwandlung von Testosteron zu Estradiol, sodass bei Frauen – nicht nur wegen der deutlich geringeren natürlichen Testosteronmenge – weniger DHT gebildet wird. Dies wird als Grund dafür ge-

sehen, dass Frauen deutlich seltener von AGA betroffen sind [3].

Der Androgenrezeptor (AR) vermittelt die Wirkung von Androgenen [49]. In primären Zelllinien der Dermalpapille haarloser Kopfhaut wurde der AR deutlich erhöht gegenüber behaarter Kopfhaut gefunden [30, 69]. Im Weiteren wurde bei Männern mit AGA im frontalen Kopfhautbereich eine 1,5-fach höhere AR-Konzentration detektiert als im okzipitalen Bereich [68, 77]. Sowohl Testosteron als auch DHT können z. B. in der Dermalpapille des Haarfollikels als Liganden an den AR binden und ihn damit aktivieren [10, 44, 82]. Die Affinität von DHT zum AR ist im Vergleich zu Testosteron jedoch deutlich erhöht, DHT hat somit eine höhere Aktivität [25, 38, 79, 89]. Der AR ist zunächst im Zytoplasma lokalisiert und transloziert erst nach Ligandenbindung in den Zellkern [61, 83], wo er als Transkriptionsfaktor fungiert [44, 64, 80]. Personen, denen ein funktioneller AR fehlt (Androgeninsensitivitätssyndrom, AIS), zeigen keinen Haarverlust an der frontalen Haargrenze [22].

Für verschiedene Beobachtungen gibt es bisher keine Erklärungen: Mit zunehmendem Alter nimmt die Haarlosigkeit zu [5], die Testosteronkonzentration nimmt hingegen ab [25]. Des Weiteren erscheint es paradox, dass in Kopfhaut

und Bart dieselben Enzymsysteme vorliegen, das Barthaar aber androgenbedingt wächst [67], während die Androgene auf dem Kopf im Frontal- und Vertexbereich für Haarausfall verantwortlich sind [25, 63, 87]. Es bleibt unklar, wieso Haarfollikel im Okzipitalbereich der Kopfbehhaarung nicht mit einer Miniaturisierung auf Androgene reagieren.

Für pathophysiologische Untersuchungen gibt es nur wenige Tiermodelle. AGA-ähnliche Alopezies sind für den Schimpansen, den Stumpfschwanzmakak und den Roten Urakari beschrieben [76]. Es ist darüber hinaus eine Mausmutante beschrieben, in der eine tägliche Injektion von Testosteron nach 4 Wochen zu einer Ausdünnung des Fells der vorderen dorsalen Region führt [50].

Bis heute existiert keine verlässliche Therapie für die AGA. Die Erfolgsaussichten der bisher verfügbaren Behandlungen beschränken sich auf eine Verzögerung, allenfalls ein Aufhalten des Haarverlustes. Eine Rückverwandlung von völlig miniaturisierten Haaren in frühere Terminalhaare ist bislang nicht möglich. Mit Minoxidil und Finasterid sind 2 Präparate verfügbar, die in kontrollierten klinischen Studien bei einem Teil der Betroffenen ein weiteres Fortschreiten der AGA verhindern konnten. Die Wirkungsweise des hochpotenten Vasodilators Mi-

noxidil am Haarfollikel ist unbekannt [4, 59]. Finasterid ist ein spezifischer Inhibitor der 5- $\alpha$ -Reduktase Typ II und hemmt die Umwandlung von Testosteron in das am Haarfollikel wirksame Dihydrotestosteron (DHT) [23, 41]. Als letzte Option bleibt den Betroffenen der operative Eingriff in Form einer autologen Haarfollikeltransplantation, bei der Haarfollikel aus dauerhaft behaarten Regionen – in der Regel von okzipitotemporal – in die kahlen Stellen transplantiert werden [81]. Diese Therapie führt nur zur Umverteilung der noch vorhandenen Haare, ist äußerst kostspielig und daher für die Mehrheit der von AGA-betroffenen Personen keine therapeutische Option.

### Assoziationen der AGA mit anderen Erkrankungen

Männer mit AGA zeigten in Studien ein erhöhtes Risiko für benigne Prostatahyperplasie [58] und Prostatakrebs [21, 27]. Wiederholt wurden in epidemiologischen Studien auch Assoziationen mit Dyslipidämie, Insulinresistenzkrankungen, arterieller Hypertonie und koronarer Herzkrankung (KHK) berichtet [1, 20, 29, 35, 36, 46, 51, 52, 71]. Das Risiko für eine KHK scheint insbesondere bei frühem Auftreten einer AGA (<36 Jahre) erhöht [52], das relative Risiko beträgt dann etwa 3 und ist damit im Vergleich zu den anderen Krankheitsassoziationen relativ hoch.

### Formalgenetik

Im Jahr 1916 veröffentlichte Dorothy Osborn [60] die bislang einzige größere Familienuntersuchung zur AGA. Sie interpretierte das familiäre Auftreten im Sinne monogener Erbgänge. Wegen des deutlichen Geschlechtsunterschiedes in der Häufigkeit des Auftretens postulierte sie bei Männern einen dominanten und bei Frauen einen rezessiven Erbgang.

Küster u. Happle [42] veröffentlichten 1984 eine umfassende Übersichtsarbeit über die bis dahin existierende Literatur zur Vererbung der AGA. Die hohe Prävalenz der Erkrankung, die quantitativ variable Ausprägung des Phänotyps und die Beobachtung, dass die Wahrscheinlichkeit für ein frühes Auftreten der AGA mit der Zahl betroffener Familienmit-

medgen 2009 · 21:511–518 DOI 10.1007/s11825-009-0197-0  
© Springer-Verlag 2009

F.F. Brockschmidt · A.M. Hillmer · R. Kruse · M.M. Nöthen  
**Genetik der androgenetischen Alopezie**

#### Zusammenfassung

Die androgenetische Alopezie (AGA, erblich- bzw. hormonbedingter Haarausfall [MIM 109200; MIM 300710; MIM 612421]) ist die häufigste Form des Haarverlusts beim Menschen, wobei die Prävalenz stark altersabhängig ist. Im Alter von über 70 Jahren sind über 80% der europäischen Männer betroffen, bei Frauen liegt die AGA-Häufigkeit mit 30–40% deutlich niedriger. Die AGA führt, v. a. bei betroffenen Frauen, zu einer erheblichen psychologischen Belastung und entfaltet dabei Krankheitswert. Der Haarverlust geht auf einen veränderten Haarzyklus und eine Miniaturisierung des Haarfollikels zurück. Die Pathogenese ist androgenabhängig, und die genetische Anlage ist wesentliche Voraussetzung für den Phänotyp. In mehreren Studien konnten der Androgenrezeptor-/Ektodysplaslin-A2-Rezeptor(*EDA2R*)-Locus auf dem X-Chromosom als stärkster beitragender Faktor und durch genomweite Assoziationsuntersuchungen ein weiterer Locus auf Chromo-

som 20p11 identifiziert werden. Das zum Assoziationssignal nächstgelegene in der Kopfhaut exprimierte Gen ist „paired box 1“ (*PAX1*). Zwischen *PAX1* und dem Androgen-signalweg gibt es keine offensichtliche Verbindung, jedoch sind die dem Assoziationssignal auf Chromosom 20p11 zugrunde liegenden pathophysiologischen Prozesse noch nicht geklärt. Bis heute ermöglichen die zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapien der AGA bestenfalls ein Aufhalten des Haarverlusts. Mit der Identifizierung der AGA-assoziierten Gene und der Aufklärung ihrer Funktionen wird man die biologischen Ursachen der AGA schrittweise erschließen. Damit ist die Hoffnung auf die Entwicklung neuer Therapien verbunden.

#### Schlüsselwörter

Androgenetische Alopezie · Erblich bedingter Haarausfall · Androgenrezeptor · Ektodysplaslin-A2-Rezeptor · „Paired box 1“

### Genetics of androgenetic alopecia

#### Abstract

Androgenetic alopecia (AGA, male pattern baldness [MIM 109200; MIM 300710; MIM 612421]) is the commonest form of hair loss in humans, and its prevalence is highly age-dependent. Eighty per cent of European men above the age of 70 are affected by AGA, but only 30–40% of women. In many affected individuals, particularly women, AGA causes clinically significant psychological distress. Hair loss is attributable to an altered hair cycle and miniaturization of the hair follicles. The pathogenesis is androgen dependent, and genetic predisposition is an essential prerequisite of the phenotype. Several studies have identified the androgen receptor (AR)/ectodysplaslin A2 receptor (*EDA2R*) locus on the X-chromosome as the strongest contributing factor. Genome wide association studies have identified a further locus on chromo-

sosome 20p11. The nearest scalp expressed gene to the association signal is paired box 1 (*PAX1*). Although there is no obvious connection between *PAX1* and the androgen signalling pathway, the pathophysiological processes underlying the association signal for chromosome 20p11 have not yet been explained. At best, currently available therapies for AGA permit the arrest of hair loss. The identification of AGA associated genes and the elucidation of their function will gradually reveal the biological causes of AGA and offer hope for the development of new therapies.

#### Keywords

Androgenetic alopecia · Male pattern baldness · Androgen receptor · Ectodysplaslin A2 receptor · Paired box 1



**Tab. 1** Assoziation der am stärksten mit AGA assoziierten SNP auf Chromosom Xq12 bzw. 20p11

SNP	Chromosom	Position (Build 36)	Betroffen <sup>c</sup>	Nicht Betroffen <sup>d</sup>	Minor-Allel-Frequenz		Wahrscheinlichkeit p	„Odds ratio“ (95%-CI)
					Betroffen <sup>c</sup>	Nicht Betroffen <sup>d</sup>		
rs12558842 <sup>a</sup>	X	66.398.525	673	248	0,054 (C)	0,309 (C)	2,03×10 <sup>-25</sup>	7,84 (5,09–12,06)
rs2180439 <sup>b</sup>	20	21.801.100	319	234	0,303 (C)	0,485 (C)	1,37×10 <sup>-9</sup>	2,17 (1,70–2,78)

CI Konfidenzintervall, SNP „single nucleotide polymorphisms“<sup>a</sup>Aus [8]

<sup>b</sup>Aus [31]<sup>c</sup>Betroffene sind die 10% am stärksten von AGA betroffenen Männer in der deutschen Bevölkerung: AGA Stadien IV–VII im Alter von ≤29 Jahren bzw. Stadien V–VII im Alter von ≤39 Jahren

<sup>d</sup>Nicht Betroffene sind die 20% am wenigsten von AGA betroffenen Männer: Alter über 60 Jahre ohne AGA (Stadium I)

gliedert steigt, sprachen nach Ansicht der Autoren gegen das Vorliegen eines monogenen und für das Vorliegen eines polygenen Erbgangs.

In den letzten Jahren wurden 2 Zwillingsstudien zur AGA veröffentlicht. In einer australischen Studie an 476 eineiigen und 408 zweieiigen männlichen Zwillingspaaren (Alter 25–36 Jahre) wurde die Erblichkeit der AGA auf 81% (95%-Konfidenzintervall: 77–85%) geschätzt [56]. Eine kleinere dänische Zwillingsstudie, die 66 eineiige und 82 zweieiige männliche Zwillingspaare im höheren Lebensalter (70–91 Jahre) untersuchte, kam mit 79% (95%-Konfidenzintervall: 40–85%) auf einen ähnlich hohen Wert [65]. Angesichts von möglichen Fehlern bei Dokumentation und Klassifikation des Phänotyps sind diese Werte als Untergrenze der tatsächlichen Heritabilität anzusehen. Die Ähnlichkeit eineiiger Zwillinge ist auf jeden Fall frappierend, bislang wurde auch kein exogener Faktor identifiziert.

## Molekulargenetische Untersuchungen

### AR/EDA2R-Locus

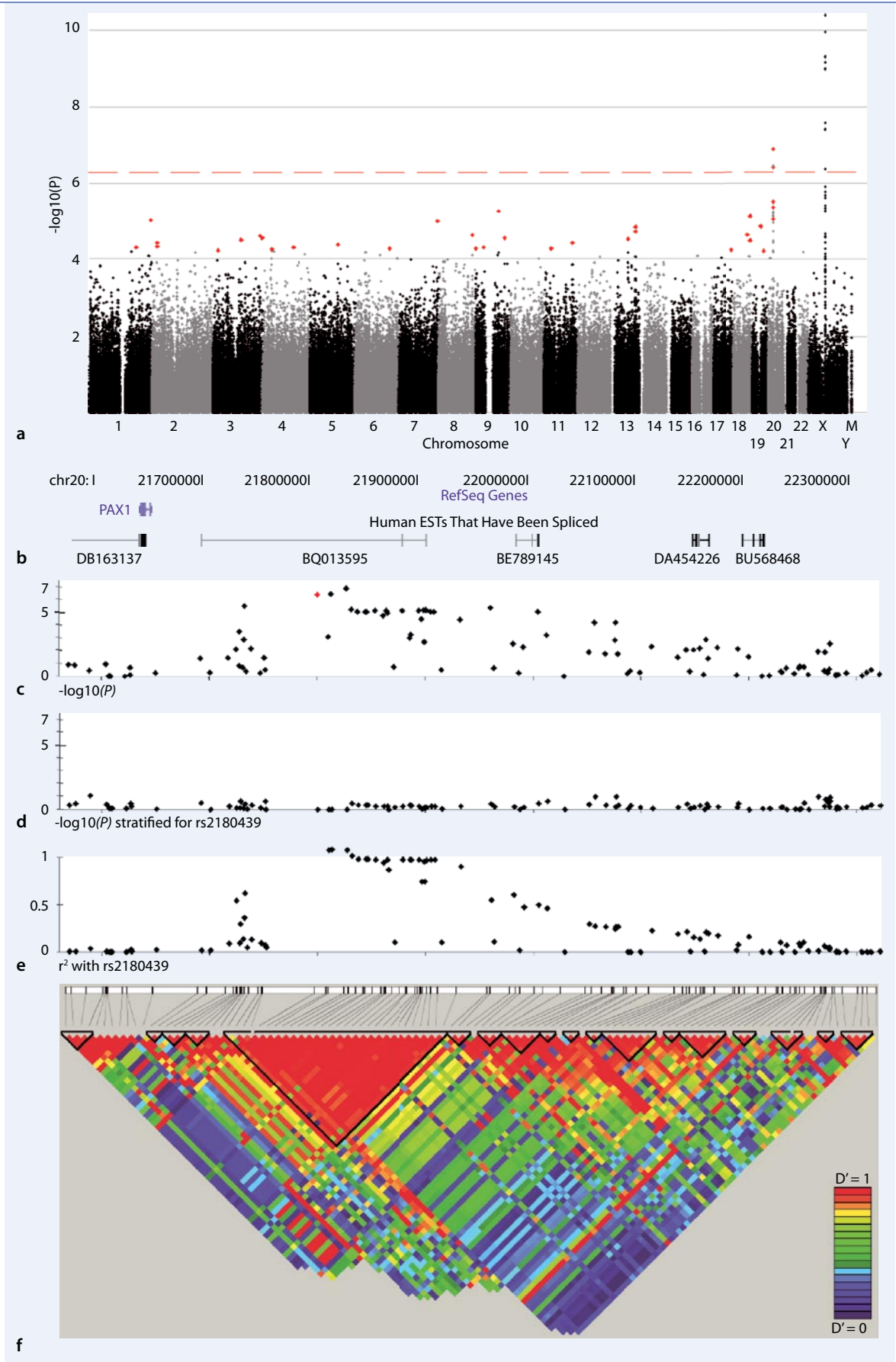
Das Gen mit dem stärksten Einfluss auf die Entwicklung der AGA ist das auf dem X-Chromosom (Xq11–q12) gelegene Gen

für den Androgenrezeptor (AR), welches aufgrund der bekannten Androgenabhängigkeit der AGA (s. oben) ein nahe liegendes Kandidatengem war. Auf einen ersten 1998 veröffentlichten Assoziationsbefund [70] folgten eine größere Zahl von Studien, die sämtlich positive Assoziationen zwischen Varianten am AR-Locus und der AGA berichteten [19, 28, 34, 45, 62]. Auf der Basis von Assoziationsbefunden in der deutschen Population wurde der Beitrag (ätiologische Fraktion) des AR-Gens auf 46% geschätzt [34]. Interessanterweise leistet das AR-Gen aufgrund seiner X-chromosomalen Lage keinen Beitrag zu der so häufig berichteten phänotypischen Ähnlichkeit zwischen Vätern und Söhnen.

Trotz der vielen Assoziationsuntersuchungen zum AR-Locus ist bis heute keine funktionelle Variante identifiziert, die den Assoziationsbefund zweifelsfrei erklären könnte. Die Suche nach der verantwortlichen Variante wird durch großräumiges Kopplungsgleichgewicht in der Region erschwert [34]. Eine 2005 in der deutschen Population durchgeführte Studie, bei der 42 Varianten am AR-Locus getestet wurden, postulierte auf Basis der Assoziationsdaten einen in Exon 1 gelegenen kodierenden Repeatpolymorphismus (GGN-Repeat) als die ursächliche Variante [34]. Für den GGN-Repeat

konnten Effekte der Repeatlänge auf die Funktion des AR-Proteins gezeigt werden [9, 16, 48], allerdings waren die Befunde bezüglich der Richtung des Effekts (vermehrte bzw. verminderte AR-Transaktivierungsfähigkeit) widersprüchlich, zudem fand eine neuere australische Studie andere Varianten am AR-Locus stärker assoziiert [17]. Sequenzierungen des AR-Gens konnten keine neuen Kandidaten für den funktionellen Effekt identifizieren [34]. Interessanterweise fand eine sardische Studie die stärksten Assoziationssignale mit einer Missense-Substitution (Arg57Lys) im Ectodysplasine-A2-Rezeptor-Gen (*EDA2R*-Gen), dem nächstgelegenen Gen zentromerisch vom AR [62]. Die Autoren postulierten, dass der Assoziationsbefund im AR-Gen durch Kopplungsungleichgewicht mit Arg57Lys zu erklären sei. Diesen Befund konnte die in Deutschland durchgeführte, bislang umfangreichste Assoziationsanalyse (Betroffene n=673, Nichtbetroffene n=248) nicht bestätigen [8]. Die stärkste Assoziation wurde mit der zwischen AR und *EDA2R* gelegenen Variante rs12558842 gefunden (■ **Tab. 1**). Die familienbasierte Analyse an 357 Familien bestätigte diesen Befund. Hier zeigte nur rs5918801, downstream vom AR gelegen, einen unabhängigen Effekt von rs12558842. Wahrscheinlich liegt die noch unbekannt funktionelle

**Abb. 2** ▶ Ergebnisse einer genomweiten Assoziationsuntersuchung zur AGA in der deutschen Population (n=296 betroffene Männer, n=347 populationsbasierte Kontrollpersonen nach Ausschluss stark betroffener Männer) mit detaillierter Betrachtung des neu identifizierten Chromosom 20p11 Locus, **a** negativer log<sub>10</sub> des p-Werts für 550.000 Einzelbasenaustausche („single nucleotide polymorphism“, SNP), Darstellung der Chromosomen in alternierenden Farben, *rot* zur Verifizierung in die Replikationsuntersuchung eingegangene SNP, *rot gestrichelt* genomweites Signifikanzniveau, Befunde mit genomweiter Signifikanz auf dem X-Chromosom (*AR/EDA2R*-Locus) und auf Chromosom 20 (neu identifizierter Chromosom 20p11 Locus), **b** Transkriptinformationen des Chromosom 20p11 Locus (UCSC Genome Browser, Build 36), **c** detaillierte Darstellung der Assoziationsbefunde (negative log<sub>10</sub>-p-Werte), *rot* im Gesamtkollektiv (GWA + Replikation) am stärksten assoziierter Marker (rs2180439), **d** Assoziationsbefunde nach Stratifikation für rs2180439, Verschwinden des Assoziationssignals nach Stratifikation: Hinweis darauf, dass nur ein Haplotyp mit wahrscheinlich einer kausalen Variante für erhöhtes AGA-Risiko an diesem Locus verantwortlich ist, **e** Kopplungsungleichgewicht (r<sup>2</sup>) zwischen rs2180439 und den anderen in der Region untersuchten SNP, **f** Haplotypblockstruktur der assoziierten Region. (Aus [31])



nelle Variante auf einem durch rs12558842 und die Variante rs5918801 charakterisierten Haplotyp, möglicherweise bewirkt sie eine veränderte Expression von *AR* und/oder *EDA2R*. Es gibt Hinweise, dass der *AR/EDA2R*-Locus unter Selektionsdruck steht [33], wobei Arg57Lys in *EDA2R* ein guter Kandidat für diesen Effekt ist. Der mit AGA assoziierte Haplotyp erlangte die hohe Frequenz in der Bevölkerung möglicherweise als Resultat eines „Hitchhiking-Effekts“ [8].

## Genomweite Untersuchungen

In 3 genomweiten Studien wurde der Versuch unternommen, weitere Suszeptibilitätsloci für die AGA zu identifizieren [31, 32, 66]. Alle Studien bestätigten *AR/EDA2R* als primären Locus für die AGA. Die einzige Kopplungsanalyse [32] fand bei der Untersuchung von 95 deutschen Familien Kopplung mit nomineller Signifikanz in 14 chromosomalen Regionen. Neben dem X-chromosomalen *AR*-Locus zeigten 4 autosomale Regionen (3q21–q29, 11q14–q25, 18p11–q23, 19p13–q13) einen NPL-Score  $>3$  [NPL: nichtparametrischer LOD-Score (LOD: „logarithm of the odds“)]. Die Feinkartierung dieser Regionen in einer erweiterten Stichprobe von 125 Familien unterstützte insbesondere die Region 3q26 (NPL-Score = 3,97,  $p=0,00055$ ). Weitergehende Untersuchungen von möglichen Kandidatengen in dieser Region sind bislang nicht berichtet.

2008 wurden die Ergebnisse von 2 unabhängigen genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) veröffentlicht [31, 66]. Beide konnten auf Chromosom 20p11 einen neuen Suszeptibilitätslocus identifizieren, der annähernd so starke Assoziationssignale wie der *AR/EDA2R*-Locus zeigt (Abb. 2, [31]). Für das beste Assoziationssignal (rs2180439,  $p=2,67 \times 10^{-15}$ , Tab. 1) wurde die ätiologische Fraktion auf 32% geschätzt [31]. In der europäischen Bevölkerung scheint dieser Locus damit der zweitwichtigste für die AGA zu sein. Das nächstgelegene Gen „paired box 1“ (*PAX1*) ist in der Kopfhaut exprimiert [31] und damit ein viel versprechendes Kandidatengen. Das ebenfalls als Kandidatengen vorgeschlagene „forkhead box A2“ (*FOXA2*) [66] zeigte hingegen in ei-

genen Untersuchungen keine Expression in einem der Zielgewebe (Haut, Kopfhaut oder Haarschaft, eigene unveröffentlichte Daten). Weitergehende Untersuchungen zu diesem Locus wurden bislang nicht veröffentlicht.

## Ausblick

Für die AGA wurden 2 Hauptsuszeptibilitätsloci identifiziert: der *AR/EDA2R*-Locus auf Chromosom Xq12 und der in den GWA-Studien identifizierte 20p11-Locus. Da auf der Ebene der Assoziationsdaten keine Interaktion zwischen den Loci nachgewiesen werden konnte [31, 66], vermitteln die beiden Loci ihre Effekte möglicherweise über unabhängige pathophysiologische Mechanismen. In beiden Regionen konnten die kausalen genetischen Varianten bislang nicht identifiziert werden. Das *AR*-Gen ist zweifelsohne ein hervorragendes Kandidatengen, auch wenn ein Effekt des assoziierten Haplotyps auf die Expression des Gens noch nicht nachgewiesen worden ist. Für die Identifizierung der kausalen Varianten werden Resequenzierungen der assoziierten Haplotypen, Assoziationsuntersuchungen der neu identifizierten Varianten und funktionelle Untersuchungen in Reporter-Gen-Assays in phänotyprelevanten Zellsystemen nötig sein.

Die Ergebnisse der genomweiten Studien deuten darauf hin, dass es weitere Loci gibt, die mit wahrscheinlich kleineren Effekten zur Entstehung der AGA beitragen. Die Untersuchung von größeren Patientenkollektiven im Rahmen von GWA-Studien sowie die gemeinsame Analyse unabhängiger Datensätze werden weitere AGA-Genorte identifizieren. Dabei werden auch „signalwegbasierte“ Analysemethoden sowie Methoden zur genomweiten Analyse von Gen-Gen-Interaktionen zur Anwendung kommen. Daten von systematischen Transkriptomuntersuchungen an Geweben oder Zellen aus betroffenen bzw. nichtbetroffenen Kopfhautregionen könnten hier ebenfalls Eingang finden, liegen aber bisher nicht vor.

Bislang wurden keine systematischen molekulargenetischen Untersuchungen zur AGA bei Frauen berichtet. Es stehen derzeit offensichtlich international keine ausreichend großen Kollektive von betrof-

fenen Frauen zur Verfügung. Die wenigen zurückliegenden Untersuchungen weisen darauf hin, dass die *AR/EDA2R*- und 20p11-Loci geschlechtsübergreifend auch bei Frauen als Suszeptibilitätsloci fungieren [66, 69, 88], detaillierte Analysen stehen aber noch aus.

Die Identifizierung der AGA-assoziierten Gene und die Aufklärung ihrer Funktionen wird uns die biologischen Ursachen der AGA schrittweise erschließen. Perspektivisch hofft man, dass diese Erkenntnisse zur Entwicklung neuer Therapien beitragen werden. Als Hautanhangsgebilde ist der Haarfollikel gut zugänglich und daher auch für die topische Therapie geeignet. Dies könnte insbesondere auch gentherapeutische oder stammzellbasierte Ansätze ermöglichen [37].

## Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. M.M. Nöthen**

Institut für Humangenetik, Universität Bonn  
Wilhelmstraße 31, 53111 Bonn  
markus.noethen@uni-bonn.de

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

- Ahouansou S, Le Toumelin P, Crickx B, Descamps V (2007) Association of androgenetic alopecia and hypertension. *Eur J Dermatol* 17:220–222
- Andersson S, Berman DM, Jenkins EP, Russell DW (1991) Deletion of steroid 5 alpha-reductase 2 gene in male pseudohermaphroditism. *Nature* 354:159–161
- Bergfeld WF (1995) Androgenetic alopecia: an autosomal dominant disorder. *Am J Med* 98:955–985
- Bienova M, Kucerova R, Fjuraskova M et al (2005) Androgenetic alopecia and current methods of treatment. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 14:5–8
- Birch MP, Messenger AG (2001) Genetic factors predispose to balding and non-balding in men. *Eur J Dermatol* 11:309–314
- Birch MP, Messenger JF, Messenger AG (2001) Hair density, hair diameter and the prevalence of female pattern hair loss. *Br J Dermatol* 144:297–304
- Braun-Falco O, Bergner T (1989) Androgenetic alopecia in the male. Recent developments. *Hautarzt* 40:669–678
- Brockschmidt FF, Hillmer AM, Eigelshoven S et al (eingereicht) Fine mapping of the human *AR/EDA2R* locus in androgenetic alopecia.
- Brockschmidt FF, Nöthen MM, Hillmer AM (2007) The two most common alleles of the coding GGN repeat in the androgen receptor gene cause differences in protein function. *J Mol Endocrinol* 39:1–8
- Brown CJ, Goss SJ, Lubahn DB et al (1989) Androgen receptor locus on the human X chromosome: regional localization to Xq11–12 and description of a DNA polymorphism. *Am J Hum Genet* 44:264–269

11. Carey AH, Chan KL, Short F et al (1993) Evidence for a single gene effect causing polycystic ovaries and male pattern baldness. *Clin Endocrinol (Oxf)* 38:653–658
12. Cash TF (1992) The psychological effects of androgenetic alopecia in men. *J Am Acad Dermatol* 26:926–931
13. Chen Y, Zajac JD, MacLean HE (2005) Androgen regulation of satellite cell function. *J Endocrinol* 186:21–31
14. Cipriani R, Ruzza G, Foresta C et al (1983) Sex hormone-binding globulin and saliva testosterone levels in men with androgenetic alopecia. *Br J Dermatol* 109:249–252
15. Courtois M, Loussouarn G, Hourseau C, Grollier JF (1994) Hair cycle and alopecia. *Skin Pharmacol Physiol* 7:84–89
16. Ding D, Xu L, Menon M et al (2005) Effect of GGC (glycine) repeat length polymorphism in the human androgen receptor on androgen action. *Prostate* 62:133–139
17. Ellis JA, Scurrah KJ, Cobb JE et al (2007) Baldness and the androgen receptor: the AR polyglycine repeat polymorphism does not confer susceptibility to androgenetic alopecia. *Hum Genet* 121:451–457
18. Ellis JA, Sinclair R, Harrap SB (2002) Androgenetic alopecia: pathogenesis and potential for therapy. *Expert Rev Mol Med* 4:1–11
19. Ellis JA, Stebbing M, Harrap SB (2001) Polymorphism of the androgen receptor gene is associated with male pattern baldness. *J Invest Dermatol* 116:452–455
20. Ford ES, Freedman DS, Byers T (1996) Baldness and ischemic heart disease in a national sample of men. *Am J Epidemiol* 143:651–657
21. Giles GG, Severi G, Sinclair R et al (2002) Androgenetic alopecia and prostate cancer: findings from an Australian case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11:549–553
22. Griffin JE, Wilson JD (1989) The androgen resistance syndromes: 5 $\alpha$ -reductase deficiency, testicular feminisation and related disorders. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds) *The metabolic basis of inherited disease*. McGraw-Hill, New York, pp 1919–1944
23. Group FMPHLS (2002) Long-term (5-year) multinational experience with finasteride 1 mg in the treatment of men with androgenetic alopecia. *Eur J Dermatol* 12:38–49
24. Hamilton JB (1942) Male hormone stimulation is a prerequisite and an incitant in common baldness. *Am J Anat* 71:451–480
25. Hamilton JB (1951) Patterned loss of hair in man; types and incidence. *Ann N Y Acad Sci* 53:708–728
26. Hanneken S, Ritzmann S, Nöthen MM, Kruse R (2003) Androgenetische Alopezie: Aktuelle Aspekte eines vererbten Phänotyps. *Hautarzt* 54:703–712
27. Hawk E, Breslow RA, Graubard BI (2000) Male pattern baldness and clinical prostate cancer in the epidemiologic follow-up of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9:523–527
28. Hayes VM, Severi G, Eggleton SA et al (2005) The E211 G>A androgen receptor polymorphism is associated with a decreased risk of metastatic prostate cancer and androgenetic alopecia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14:993–996
29. Herrera CR, D'Agostino RB, Gerstman BB et al (1995) Baldness and coronary heart disease rates in men from the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 142:828–833
30. Hibberts NA, Howell AE, Randall VA (1998) Balding hair follicle dermal papilla cells contain higher levels of androgen receptors than those from non-balding scalp. *J Endocrinol* 156:59–65
31. Hillmer AM, Brockschmidt FF, Hanneken S et al (2008) Susceptibility variants for male-pattern baldness on chromosome 20p11. *Nat Genet* 40:1279–1281
32. Hillmer AM, Flaquer A, Hanneken S et al (2008) Genome-wide scan and fine-mapping linkage study of androgenetic alopecia reveals a locus on chromosome 3q26. *Am J Hum Genet* 82:737–743
33. Hillmer AM, Freudenberg J, Myles S et al (2009) Recent positive selection of a human androgen receptor/ectodysplasin A2 receptor haplotype and its relationship to male pattern baldness. *Hum Genet* 126:255–264
34. Hillmer AM, Hanneken S, Ritzmann S et al (2005) Genetic variation in the human androgen receptor gene is the major determinant of common early-onset androgenetic alopecia. *Am J Hum Genet* 77:140–148
35. Hirso P, Laakso M, Matilainen V et al (2006) Association of insulin resistance linked diseases and hair loss in elderly men. Finnish population-based study. *Cent Eur J Public Health* 14:78–81
36. Hirso P, Rajala U, Hiltunen L et al (2007) Obesity and low-grade inflammation among young Finnish men with early-onset alopecia. *Dermatology* 214:125–129
37. Hoffman RM (2005) Gene and stem cell therapy of the hair follicle. *Methods Mol Biol* 289:437–448
38. Hoffmann R, Niyama S, Huth A et al (2002) 17 $\alpha$ -estradiol induces aromatase activity in intact human anagen hair follicles ex vivo. *Exp Dermatol* 11:376–380
39. Imperato-McGinley J, Guerrero L, Gautier T, Peterson RE (1974) Steroid 5 $\alpha$ -reductase deficiency in man: an inherited form of male pseudohermaphroditism. *Science* 186:1213–1215
40. Kaufman KD (2002) Androgens and alopecia. *Mol Cell Endocrinol* 198:89–95
41. Kaufman KD, Olsen EA, Whiting D et al (1998) Finasteride in the treatment of men with androgenetic alopecia. Finasteride Male Pattern Hair Loss Study Group. *J Am Acad Dermatol* 39:578–589
42. Küster W, Happle R (1984) The inheritance of common baldness: two B or not two B? *J Am Acad Dermatol* 11:921–926
43. Lee AT, Zane LT (2007) Dermatologic manifestations of polycystic ovary syndrome. *Am J Clin Dermatol* 8:201–219
44. Lee HJ, Chang C (2003) Recent advances in androgen receptor action. *Cell Mol Life Sci* 60:1613–1622
45. Levy-Nissenbaum E, Bar-Natan M, Frydman M, Pras E (2005) Confirmation of the association between male pattern baldness and the androgen receptor gene. *Eur J Dermatol* 15:339–340
46. Lotufo PA, Chae CU, Ajani UA et al (2000) Male pattern baldness and coronary heart disease: the Physicians' Health Study. *Arch Intern Med* 160:165–171
47. Ludwig E (1977) Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *Br J Dermatol* 97:247–254
48. Lundin KB, Giwercman A, Dizzey N, Giwercman YL (2007) Functional in vitro characterisation of the androgen receptor GGN polymorphism. *Mol Cell Endocrinol* 264:184–187
49. Mangelsdorf DJ, Thummel C, Beato M et al (1995) The nuclear receptor superfamily: the second decade. *Cell* 83:835–839
50. Matias JR, Malloy V, Orentreich N (1989) Animal models of androgen-dependent disorders of the pilosebaceous apparatus. 1. The androchronogenetic alopecia (AGA) mouse as a model for male-pattern baldness. *Arch Dermatol Res* 281:247–253
51. Matilainen V, Koskela P, Keinänen-Kiukaanniemi S (2000) Early androgenetic alopecia as a marker of insulin resistance. *Lancet* 356:1165–1166
52. Matilainen VA, Makinen PK, Keinänen-Kiukaanniemi SM (2001) Early onset of androgenetic alopecia associated with early severe coronary heart disease: a population-based, case-control study. *J Cardiovasc Risk* 8:147–151
53. Mosley JG, Gibbs AC (1996) Premature grey hair and hair loss among smokers: a new opportunity for health education? *BMJ* 313:1616
54. Norwood OT (2001) Incidence of female androgenetic alopecia (female pattern alopecia). *Dermatol Surg* 27:53–54
55. Norwood OT (1975) Male pattern baldness: classification and incidence. *South Med J* 68:1359–1365
56. Nyholt DR, Gillespie NA, Heath AC, Martin NG (2003) Genetic basis of male pattern baldness. *J Invest Dermatol* 121:1561–1564
57. Obana NJ, Uno H (1996) Dermal papilla cells in macaque alopecia trigger a testosterone-dependent inhibition of follicular cell proliferation. In: Van Neste D, Randall VA (eds) *Hair research in the next millennium*. Elsevier, Amsterdam, pp 307–310
58. Oh BR, Kim SJ, Moon JD et al (1998) Association of benign prostatic hyperplasia with male pattern baldness. *Urology* 51:744–748
59. Olsen EA, Messenger AG, Shapiro J et al (2005) Evaluation and treatment of male and female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol* 52:301–311
60. Osborn D (1916) Inheritance of baldness: various patterns due to heredity and sometimes present at birth—a sex-limited character—dominant in man—women not bald unless they inherit tendency from both parents. *J Hered* 347–355
61. Pawlowski JE, Ertel JR, Allen MP et al (2002) Liganded androgen receptor interaction with beta-catenin: nuclear co-localization and modulation of transcriptional activity in neuronal cells. *J Biol Chem* 277:20.702–20.710
62. Prodi DA, Pirastu N, Maninchedda G et al (2008) *EDA2R* is associated with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol* 128:2268–2270
63. Randall VA (2007) Hormonal regulation of hair follicles exhibits a biological paradox. *Semin Cell Dev Biol* 18:274–285
64. Randall VA (1994) Role of 5 $\alpha$ -reductase in hair loss and disease. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 8:405–431
65. Rexbye H, Petersen I, Iachina M et al (2005) Hair loss among elderly men: etiology and impact on perceived age. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 60:1077–1082
66. Richards JB, Yuan X, Geller F et al (2008) Male-pattern baldness susceptibility locus at 20p11. *Nat Genet* 40:1282–1284
67. Rutberg SE, Kolpak ML, Gourley JA et al (2006) Differences in expression of specific biomarkers distinguish human beard from scalp dermal papilla cells. *J Invest Dermatol* 126:2583–2595
68. Sawaya ME (1999) Androgenetic alopecia: overview. *J Cutan Med Surg [Suppl 3]* 3:514–520
69. Sawaya ME, Price VH (1997) Different levels of 5 $\alpha$ -reductase type I and II, aromatase and androgen receptor in hair follicles of women and men with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol* 109:296–300



70. Sawaya ME, Shalita AR (1998) Androgen receptor polymorphisms (CAG repeat lengths) in androgenetic alopecia, hirsutism and acne. *J Cutan Med Surg* 3:9–15
71. Schnohr P, Lange P, Nyboe J et al (1995) Gray hair, baldness, and wrinkles in relation to myocardial infarction: the Copenhagen City Heart Study. *Am Heart J* 130:1003–1010
72. Sinclair R (1998) Male pattern androgenetic alopecia. *BMJ* 317:865–869
73. Sprecher E, Shalata A, Dabhah K et al (2000) Androgenetic alopecia in heterozygous carriers of a mutation in the human hairless gene. *J Am Acad Dermatol* 42:978–982
74. Stenn KS, Paus R (2001) Controls of hair follicle cycling. *Physiol Rev* 81:449–494
75. Stough D, Stenn K, Haber R et al (2005) Psychological effect, pathophysiology, and management of androgenetic alopecia in men. *Mayo Clin Proc* 80:1316–1322
76. Sundberg JP, Beamer WG, Uno H et al (1999) Androgenetic alopecia: in vivo models. *Exp Mol Pathol* 67:118–130
77. Tosti A, Camacho-Martinez F, Dawber R (1999) Management of androgenetic alopecia. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 12:205–214
78. Tosti A, Piraccini BM (1999) Androgenetic alopecia. *Int J Dermatol [Suppl 1]* 38:1–7
79. Tran D, Sinclair RD (1999) Understanding and managing common baldness. *Aust Fam Physician* 28:248–250, 252–243
80. Tyagi RK, Lavrovsky Y, Ahn SC et al (2000) Dynamics of intracellular movement and nucleocytoplasmic recycling of the ligand-activated androgen receptor in living cells. *Mol Endocrinol* 14:1162–1174
81. Unger WP, Unger RH (2003) Hair transplanting: an important but often forgotten treatment for female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol* 49:853–860
82. Wang L, Hsu CL, Chang C (2005) Androgen receptor corepressors: an overview. *Prostate* 63:117–130
83. Wang Q, Udayakumar TS, Vasaitis TS et al (2004) Mechanistic relationship between androgen receptor polyglutamine tract truncation and androgen-dependent transcriptional hyperactivity in prostate cancer cells. *J Biol Chem* 279:17.319–17.328
84. Whiting DA (1993) Diagnostic and predictive value of horizontal sections of scalp biopsy specimens in male pattern androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol* 28:755–763
85. Whiting DA (1998) Male pattern hair loss: current understanding. *Int J Dermatol* 37:561–566
86. Whiting DA (2001) Possible mechanisms of miniaturization during androgenetic alopecia or pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol* 45:581–586
87. Winiarska A, Mandt N, Kamp H et al (2006) Effect of 5alpha-dihydrotestosterone and testosterone on apoptosis in human dermal papilla cells. *Skin Pharmacol Physiol* 19:311–321
88. Yip L, Zaloumis S, Irwin D et al (2009) Gene-wide association study between the aromatase gene (*CYP19A1*) and female pattern hair loss. *Br J Dermatol* 161:289–294
89. Zhou ZX, Lane MV, Kempainen JA et al (1995) Specificity of ligand-dependent androgen receptor stabilization: receptor domain interactions influence ligand dissociation and receptor stability. *Mol Endocrinol* 9:208–218



## Patientenleitlinie zur Schuppenflechte

Mit den Ärzten in Augenhöhe über die Behandlung seiner Schuppenflechte sprechen? Das können Patienten mit Hilfe der Patientenleitlinie des Deutschen Psoriasis Bundes e.V. Die von Experten erstellte Leitlinie zur Behandlung der Psoriasis der Haut, beruht auf den Erkenntnissen aus wissenschaftlichen Studien. Damit Patienten in gleicher Weise die Inhalte verstehen können, hat eine Autorengruppe für den Deutschen Psoriasis Bund e.V. die Leitlinien in eine verständliche Fassung gebracht. Die Leitlinie soll den Patienten helfen, in Partnerschaft mit dem Arzt, die für sie bestmögliche Therapie gemeinsam festzulegen. Diese Patientenleitlinie wird vom Deutschen Psoriasis Bund e.V. kostenfrei bei Einsendung eines adressierten Briefumschlages Din-A-5 mit 1,45 Euro Porto zugesandt.

Adresse:  
 Deutscher Psoriasis Bund e.V.  
 Seewartenstr. 10  
 20459 Hamburg  
 Stichwort „Patientenleitlinie“

