

Lungenkrebs: EGFR-Inhibitoren mit hoher Wirksamkeit gegen die therapieresistente L858R/T790M/C797S-Mutante.

Marcel Günther⁺, Michael Juchum⁺, Gerhard Kelter, Heiner Fiebig und Stefan Laufer*

Abstract: Die Therapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms mit Inhibitoren des epidermalen Wachstumsfaktors (EGFR) ist ein Wettstreit gegen erworbene, durch Mutationen verursachte Resistenzen. EGFR-Inhibitoren der dritten Generation wurden gezielt dazu entwickelt, Tumoresistenzen durch eine kovalente Bindung an Cys797 des Enzyms zu überwinden. Solche Inhibitoren sind gegen die meisten klinisch relevanten EGFR-Mutanten sehr wirksam. Da aber ihre inhibitorische Aktivität maßgeblich durch die kovalent-irreversible Interaktion bestimmt wird, führt eine kürzlich in Patienten nachgewiesene dritte Mutation (C797S) zu einem drastischen Wirkverlust dieser Arzneimittel. Nun wurde eine neue Strukturklasse von reversiblen und irreversiblen EGFR-Inhibitoren entwickelt. Letztere zeichnen sich durch zusätzliche starke nichtkovalente Bindungsmotive aus und weisen dadurch eine hohe Potenz gegenüber dem Cystein-mutierten L858R/T790M/C797S-EGFR-Enzym auf.

Das nichtkleinzellige Bronchialkarzinom zählt nach wie vor zu den Tumoren mit der schlechtesten Prognose und der höchsten Mortalitätsrate.^[1] Die meisten Patienten, die entweder einer platinbasierten Chemotherapie oder einem chirurgischen Eingriff unterzogen wurden, leiden unter Tumorzidiven und Krankheitsprogression. Die Rezeptor-Tyrosinkinase EGFR (epidermaler Wachstumsfaktor), aus der Familie der ErbB-Kinasen, wurde im vergangenen Jahrzehnt als einer der vielversprechendsten molekularen Angriffspunkte in der Therapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) identifiziert.^[2] Voraussetzung für das Ansprechen der Patienten ist das Vorhandensein mindestens einer so genannten aktivierenden Mutation.^[3] Die beiden häufigsten Mutationen, die eine derartige Therapie ermöglichen, sind der einfache Aminosäuretausch L858R sowie die Exon-19-Deletion delE746-A750.^[4] NSCLC-Patienten mit einem dieser Genotypen sprechen in der Regel gut auf eine Therapie mit einem EGFR-Inhibitor der ersten Generation an,^[5] während Patienten, deren Tumoren ausschließlich den

Wildtyp(wt)-EGFR aufweisen, kaum von einer Anti-EGF-Therapie profitieren.^[6] Die beiden zugelassenen Aminochinazolin-basierten EGFR-Inhibitoren der ersten Generation, Gefitinib und Erlotinib, zeigen ein sehr potentes und selektives Inhibitionsprofil bezüglich aktivierender EGFR-Mutanten. Letztlich entwickeln aber nahezu alle Patienten, die zunächst gut auf eine Anti-EGF-Therapie ansprechen, Resistenzen, denen unterschiedliche Mechanismen zugrunde liegen.^[7] Bei ungefähr der Hälfte der Patienten lässt sich eine zweite Mutation feststellen, die so genannte Gatekeeper-Mutation T790M, die für die beobachtete Resistenz gegen diese EGFR-Inhibitoren verantwortlich ist.^[8] Mit EGFR-Inhibitoren der dritten Generation (Rociletinib, Osimertinib und WZ4002) kann diese Resistenz vornehmlich durch eine kovalent-irreversible Hemmung des Enzyms mithilfe eines Michael-Akzeptors, der an ein nicht katalytisch aktives Cystein (Cys 797) bindet, überwunden werden.^[9] In jüngster Zeit wurden Studien publiziert, die bereits Resistenzentwicklungen gegenüber diesen Tyrosin-Kinase-Inhibitoren zeigen.^[10] Dabei enthüllte eine Arbeit das Auftreten einer tertiären Punktmutation C797S bei 40 % der Patienten, die mit AZD9291 (einem mutationsselektiven zugelassenen EGFR-Inhibitor der dritten Generation, INN: Osimertinib) behandelt wurden.^[11] Das Fehlen der kovalenten Bindung führt zu einer deutlich verringerten inhibitorischen Aktivität, die mit einem Selektionsdruck und damit verbundener Resistenzentwicklung einhergeht. Diese Erkenntnisse lassen darauf schließen, dass die Entwicklung neuartiger EGFR-Inhibitoren, die auf neuen Strukturklassen mit einzigartigen Selektivitätsprofilen innerhalb der diversen EGFR-Mutanten basieren, notwendig ist, um die Entwicklung neuer Resistenzen gegen EGFR-Inhibitoren der dritten Generation zu untersuchen und zu überwinden.

Basierend auf einem Selektivitäts-Screening eines potenten p38-Inhibitors **1** identifizierten wir wt-EGFR als ein weiteres Target (Abbildung 1).^[12] Aufgrund der Potenz, der moderaten physikochemischen Parameter sowie der hohen zellulären Aktivität gegen p38 im Vollblutassay wählten wir diese als erste vielversprechende Leitstruktur. Generell bergen Pyridinylimidazole ein erhöhtes lebertoxisches Potenzial durch Cytochrom-P450-Inhibition, wenngleich diese Eigenschaft nicht für die komplette Strukturklasse anzunehmen ist. In der Vergangenheit haben wir bereits mehrere Inhibitoren verschiedener Kinasen (z. B. p38-Inhibitoren^[13]) basierend auf diesem Grundgerüst mit geringer Hepatotoxizität/CYP450-Interaktion entwickelt. Wir untersuchten etwa 2000 strukturell verwandte Substanzen in Hinblick auf ihre wt-EGFR-Hemmwirkung und konnten dadurch **2** als zweite Leitstruktur für weitere Optimierungen auswählen. Um die Anfälligkeit der Inhibitoren gegen eine Cys 797-Mutation zu

[*] M. Günther,^[+] M. Juchum,^[+] Prof. Dr. S. Laufer
Eberhard Karls Universität Tübingen
Pharmazeutisches Institut
Pharmazeutische und Medizinische Chemie
Auf der Morgenstelle 8, 72076 Tübingen (Deutschland)
E-Mail: stefan.laufer@uni-tuebingen.de
Dr. G. Kelter, Prof. Dr. H. Fiebig
Cell Biology & Compound Screening Oncotest GmbH
Am Flughafen 12–14, 79108 Freiburg (Deutschland)

[+] Diese Autoren haben zu gleichen Teilen zu der Arbeit beigetragen.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind unter:
<http://dx.doi.org/10.1002/ange.201603736> zu finden.

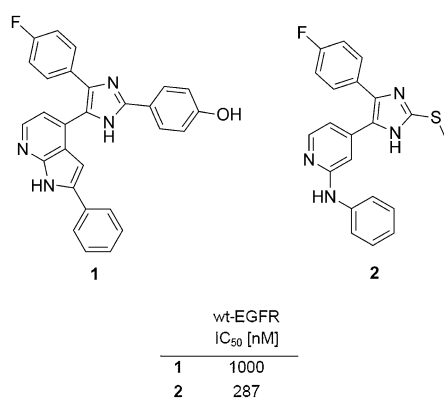
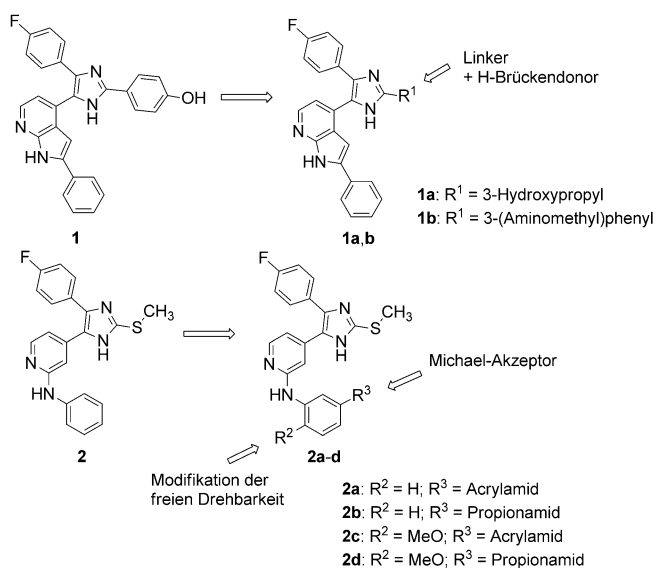


Abbildung 1. Leitstrukturen aus Screening-Daten. IC₅₀-Werte [nM] aus einem wt-EGFR-Enzym-Assay.

minimieren, verfolgten wir einen zweigleisigen Ansatz: Wir entwickelten einerseits nichtkovalent-reversible EGFR-Inhibitoren, die zur Überwindung einer durch eine T790M-Mutation verursachten Resistenz nicht auf eine kovalente Wechselwirkung mit Cys797 angewiesen sind, und andererseits kovalent-irreversible EGFR-Inhibitoren mit zusätzlicher starker nichtkovalenter Bindung zum Enzym. Die irreversible Bindung der letztgenannten wurde nicht vordergründig als Mittel zur Überwindung der T790M-Resistenz angewendet, sondern vor allem zur Steigerung der Verweildauer im Enzym und der Potenz. Beide Konzepte ermöglichen es uns, EGFR-Inhibitoren zu synthetisieren, die im Unterschied zu irreversiblen Inhibitoren der dritten Generation zusätzlich eine hohe Aktivität gegen die L858R/T790M/C797S-Mutante aufweisen (Schema 1).

Computergestütztes Modellieren verschiedener Derivate von **1** mit der T790M-Mutante des EGFR-Enzyms lieferte **1a** und **1b**, die vorteilhafte Wasserstoffbrücken zu Asn842 (Abbildung 2A) im Computermodell zeigen. Außerdem



Schema 1. Rationales, computergestütztes Konzept für die Synthese zweier Verbindungsserien, die von **1** und **2** abgeleitet sind.

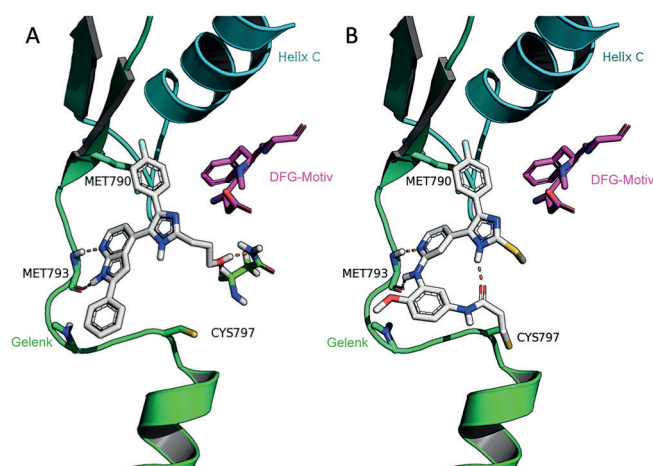


Abbildung 2. Molecular Modeling von A) **1a** und B) **2c** in einer T790M-Röntgenkristallstruktur (PDB-Code: 2J1U) mittels A) „glide induced fit“- und B) „glide covalent docking“-Plugins. Mögliche H-Brücken sind als gelb gestrichelte Linien dargestellt.

identifizierten wir die 3-Position des Anilinrests von **2** als vielversprechende Stelle für die Positionierung eines Michael-Akzeptors, der in der Lage ist, Cys797 (Abbildung 2B) kovalent zu binden. Die Einführung einer zusätzlichen Methoxygruppe (**2c**) in Position 6 des Anilinrests dient der Einschränkung der freien Drehbarkeit um die C-N-Bindung zum Pyridinring, um den Michael-Akzeptor optimal räumlich auszurichten. Zum direkten Vergleich der rein nichtkovalenten Hemmeigenschaften synthetisierten wir außerdem noch die reversiblen Analoga **2b** und **2d**. Docking-Posen von **1a** und **2c** zeigen zweizählige Wasserstoffbrücken zu Met793 der Gelenkregion (Abbildung 2). Für **1a** kann zusätzlich noch eine Wasserstoffbrücke zwischen dem Hydroxypropylrest und Asn842 beobachtet werden. In diesem Computermodell zeigt sich für **2c** eine intramolekulare Wasserstoffbrücke zwischen dem Carbonyl-O-Atom des Acrylamids und dem Imidazol-NH (Abbildung 2B). Diese zusätzliche Wasserstoffbrücke friert den Inhibitor möglicherweise in einer Konformation ein, die ideal für die Bildung einer kovalenten Bindung zum Cys797 geeignet ist.

Zunächst testeten wir **1a**, **1b** und **2a-d** auf ihre inhibitorischen Aktivitäten in wt-EGFR-, L858R- und L858R/T790M-Enzym-Assays (Tabelle 1). **1a** und **1b** zeigen IC₅₀-Werte unterhalb der Auflösungsgrenze der Assays von 0.5 nM gegenüber dem wt und der L858R-Mutante. Beide Verbindungen haben eine etwas schwächere Aktivität von 6.6 bzw. 160 nM im L858R/T790M-Assay. Dennoch ist es uns mit **1a** gelungen, einen hoch potenten, einstellig nanomolaren L858R/T790M-Inhibitor zu synthetisieren, dessen Aktivität ausschließlich auf reversibler Bindung beruht. Beide kovalent-irreversiblen Inhibitoren (**2a** und **2c**) zeigen in allen drei Assays außerordentlich hohe Hemmaktivitäten, die jeweils in IC₅₀-Werten unterhalb der Auflösungsgrenze der Assays resultieren. Das sehr potente reversible Analogon **2d**, mit IC₅₀-Werten von 0.65, < 0.5 und 34 nM gegenüber wt, L858R bzw. L858R/T790M, lässt darauf schließen, dass zur Überwindung der T790M-Resistenz die kovalente Interaktion von **2c** nur einen untergeordneten Beitrag liefert. Die Bindungseigen-

Tabelle 1: Kinase-Inhibitor-Aktivitäten in verschiedenen EGFR-Assays.

	EGFR-IC ₅₀ [nM] ^[a]		
	wt	L858R	L858R/T790M
1a	< 0.5*	< 0.5*	6.6 ± 0.1
1b	< 0.5*	< 0.5*	160 ± 61
2a	< 0.5*	< 0.5*	< 0.5*
2b	7.1 ± 0.8	1.3 ± 0.2	211 ± 2.2
2c	< 0.5*	< 0.5*	< 0.5*
2d	0.65 ± 0.01	< 0.5*	34 ± 0.2
Staurosporin	17.1	4.2	< 0.5*
WZ4002	1.4 ± 0.02	1.1 ± 0.62	< 0.5*
AZD9291	< 0.5*	< 0.5*	< 0.5*

[a] Sterne zeigen IC₅₀-Werte unterhalb der Auflösungsgrenze des Assays an.

schaften von **2c** unterscheiden sich dadurch stark von denen der irreversiblen EGFR-Inhibitoren der dritten Generation.

Kinetische Studien ergaben K_d -Werte im einstelligen nanomolaren Bereich. Es ist deutlich zu erkennen, dass sich der K_d -Wert von **2c** ohne Verdünnung (dunkelgrauer Balken) kaum von dem K_d -Wert nach 30-facher Verdünnung (hellgrauer Balken) unterscheidet (Abbildung 3). Das reversible

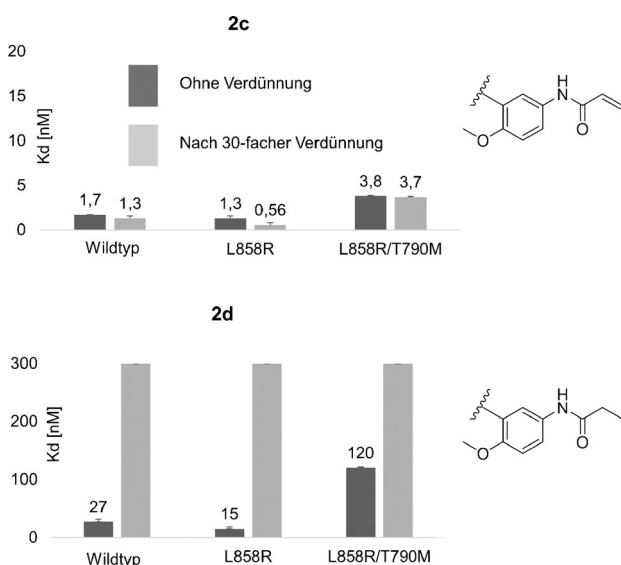


Abbildung 3. Bindungskinetiken von **2c** und **2d** (scanKINETIC). K_d -Werte mit 300-nM-Angabe sind in Wirklichkeit > 300 nM.

Analogon **2d** hingegen zeigt einen deutlich erhöhten K_d -Wert nach Verdünnung, was eindeutig auf eine kovalente Inhibition durch **2c** schließen lässt. Ein weiteres Experiment ohne Verdünnung mit einer Gesamtzeit von sechs Stunden bis zur Einstellung des Gleichgewichts (siehe Hintergrundinformationen) ergab sogar 3–5-fach niedrigere K_d -Werte. Dieser Befund lässt auf eine langsame Bindungskinetik des Inhibitors schließen, was bedeutet, dass sich nach einer Stunde kein vollständiges Gleichgewicht eingestellt hatte.

Da die potentesten Verbindungen **1a** und **2c** sehr starke reversible Bindungsprofile zeigen, wurden sie in einem

Tabelle 2: Kinase-Inhibition (Einfachbestimmung) der EGFR-Dreifachmutante.

	EGFR-IC ₅₀ [nM] L858R/T790M/C797S
1a	21
1b	336
2c	90
2d	167
Staurosporin	1
WZ4002	7294

EGFR-Assay gegen die Dreifachmutante L858R/T790M/C797S getestet (Tabelle 2). Die Referenzverbindung WZ4002 zeigt wie erwartet einen starken Verlust an Aktivität gegen diese Kinase (IC₅₀ > 7 μ M), da der Großteil ihrer Bindungsaffinität in der Bildung einer kovalenten Bindung liegt. **1a** und **2c** hingegen haben IC₅₀-Werte im zweistellig nanomolaren Bereich (21 bzw. 90 nM) und gehören somit zu einer neuen Generation von mutationspezifischen EGFR-Inhibitoren mit starken reversiblen Bindungseigenschaften, welche die Mutation des Cysteins wesentlich besser zu tolerieren scheinen als klassische irreversible Inhibitoren der dritten Generation.

Die Proliferationshemmung unserer beiden potentesten Verbindungen wurde in vitro in einer Auswahl an tumorrelevanten Zelllinien mit EGFR-Mutationen im Vergleich zum aktuellen „Goldstandard“ getestet (Tabelle 3). Verbindung

Tabelle 3: Inhibitoraktivität von **2c** in verschiedenen klinisch relevanten Zelllinien.

	NSCLC-Zelllinien-IC ₅₀ [μ M]		
	LXFA 526 wt	LXFA PC-9 Exon 19 del	LXFA NCI-H1975 L858R/T790M
1a	3.568	1.050	2.488
2c	14.034	0.005	0.018
Gefitinib	12.838	0.037	12.672
WZ4002	5.847	0.138	0.056
AZD9291	2.976	0.019	0.011

1a zeigt hier keine signifikante zelluläre Aktivität. Dennoch ist eine leichte Selektivität für die beiden Mutationen gegenüber dem Wildtyp zu erkennen. Verbindung **2c** ist ein sehr potenter Inhibitor der klinisch bedeutenden Zelllinien H1975 (18 nM) und LXFA PC-9 (5 nM); diese Werte sind vergleichbar mit denen von AZD9291, dem bisher potentesten und kürzlich von der FDA zugelassenen Inhibitor der dritten Generation. Darüber hinaus zeigt **2c** eine höhere Selektivität (> 700-fach) für die doppelt mutierte Zelllinie LXFA NCI-H1975 gegenüber der wt-Zelllinie LXFA 526.

Ein Screening gegen 410 Kinasen (siehe Hintergrundinformationen) bestätigte ein gutes Selektivitätsprofil mit einem Selectivity Score von 0.039 und eine hohe Wirksamkeit gegen weitere klinisch relevante EGFR-Mutationen (Tabelle 4). Als interessantes Off-Target wurde die Tyrosin-Kinase BRK/PTK6 (2% Enzymrestaktivität) ermittelt, die eine wichtige Rolle bei verschiedenen Krebsarten (inklusive NSCLC) zu spielen scheint.^[14]

Tabelle 4: Inhibitor-Aktivität von **2c** gegen weitere klinisch relevante EGFR-Mutanten.

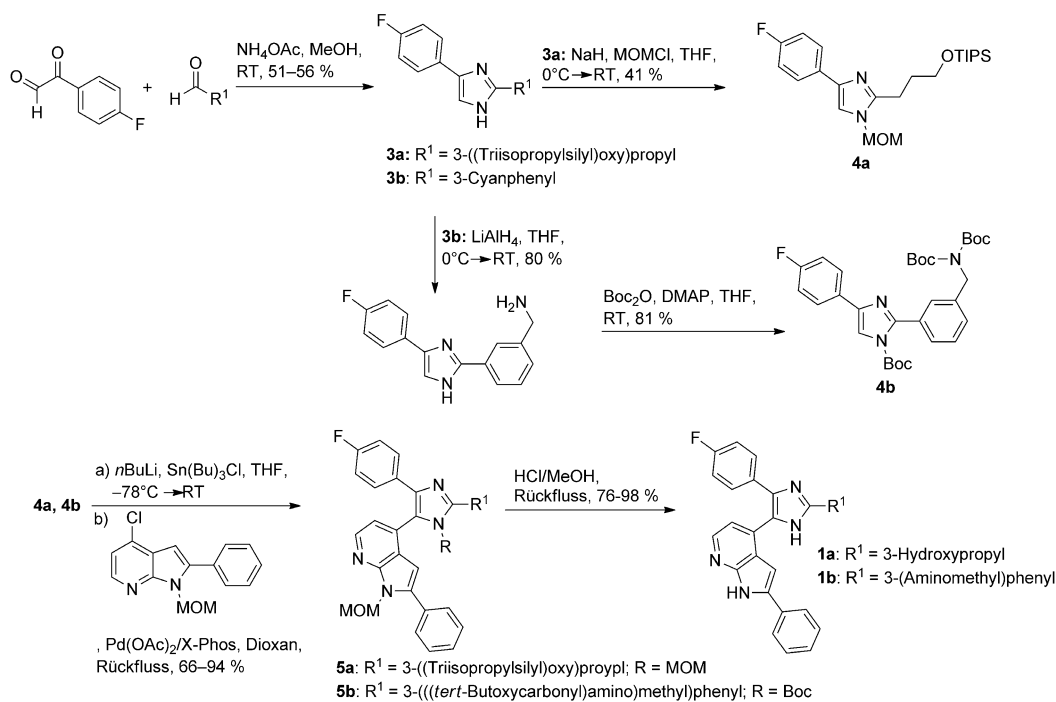
	Restaktivität in % 2c [200 nm]
EGF-R d746-750	7
EGF-R d747-749/A750P	7
EGF-R d747-752/P753S	5
EGF-R d752-759	9
EGF-R G719C	3
EGF-R G719S	7
EGF-R L861Q	4
EGF-R T790M	5

Die Verbindungen **1a** und **1b** wurden mithilfe einer von Selig et al. optimierten Stille-Kupplung für Imidazole hergestellt (Abbildung 4).^[12] Eine Radziszewski-Imidazolsynthese lieferte die Zwischenstufen **3a** und **3b**. Das Nitril **3b** wurde zum Amin reduziert und anschließend dreifach Boc-geschützt (**4b**). Die geschützten Imidazole wurden unter Einsatz von *n*BuLi und Sn(Bu)₃Cl stanniiert. Stille-Kreuzkupplungen mit dem zuvor synthetisierten 4-Chlor-1-(methoxymethyl)-2-phenyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin in Dioxan mit einer 1:3-Mischung aus Pd(OAc)₂/XPhos unter Rückfluss ergaben **5a** und **5b**. Die Entschützung der Kupplungsprodukte in einem HCl/MeOH-Gemisch unter Rückfluss führte zu den Endprodukten **1a** und **1b**.

Die modulare Herstellung von **2a–d** ermöglichte die Derivatisierung im letzten Schritt vor der Entschützung (Abbildung 5). Kommerziell erhältliches 4-Fluoracetophenon wurde in α -Stellung bromiert (**6**) und mit *S*-Methylthiopseudoharnstoff cyclisiert und ergab das Imidazol **7** in moderaten

Ausbeuten. Die nachfolgende SEM-Schützung des deprotonierten Imidazols lieferte eine 60:40-Mischung der Regioisomere. Das sterisch bevorzugte Isomer **8** wurde durch Erhitzen des Gemischs in MeCN mit katalytischen Mengen SEM-Cl hergestellt.^[15] Die elektrophile Bromierung des geschützten Imidazols konnte unter kontrollierten Bedingungen und in hohen Ausbeuten in MeCN mit NBS erreicht werden. Durch die Optimierung der Suzuki-Kupplung ausgehend von **9** (portionsweise Zugabe des Boronsäureesters) konnte die Proto-Deborylierung minimiert und eine ausgezeichnete Ausbeute von **10** erhalten werden. Die Desacylierung von **10** wurde unter basischen Bedingungen und unter erhöhter Temperatur durchgeführt. Eine vor kurzem optimierte Buchwald-Aminierung für die Synthese verschiedener JNK3/p38-Inhibitoren^[16] ergab ausgehend vom desacylierten Amin **11** und den jeweiligen Bromanilinen die Verbindungen **12a–d** in guten bis sehr guten Ausbeuten. Durch eine SEM-Entschützung unter milden Bedingungen (TFA in DCM bei Raumtemperatur) konnten die Endprodukte **2a–d** hergestellt werden.

Es ist uns gelungen, einen sehr potenten, reversiblen EGFR-L858R/T790M-Inhibitor (IC₅₀-Wert im einstellig nanomolaren Bereich) zu entwickeln, der nicht auf eine kovalente Bindung angewiesen ist, um eine starke Bindung im katalytischen Zentrum zu bilden. Außerdem ist diese Verbindung ein potenter Inhibitor der kürzlich entdeckten Dreifachmutante, die bei Patienten nach Behandlung mit Inhibitoren der dritten Generation wie Osimertinib nachgewiesen wurde. Des Weiteren entwickelten wir einen irreversiblen L858R/T790M-Inhibitor mit IC₅₀-Werten im pM Bereich (Enzym-Assay), der ebenso potent wie Osimertinib, aber im Vergleich dazu sogar Wildtyp-selektiver in klinisch

**Abbildung 4.** Synthese von **1a** und **1b**. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, DMAP = 4-(Dimethylamino)pyridin, MOM = Methoxymethyl, TIPS = Triisopropylsilyl.

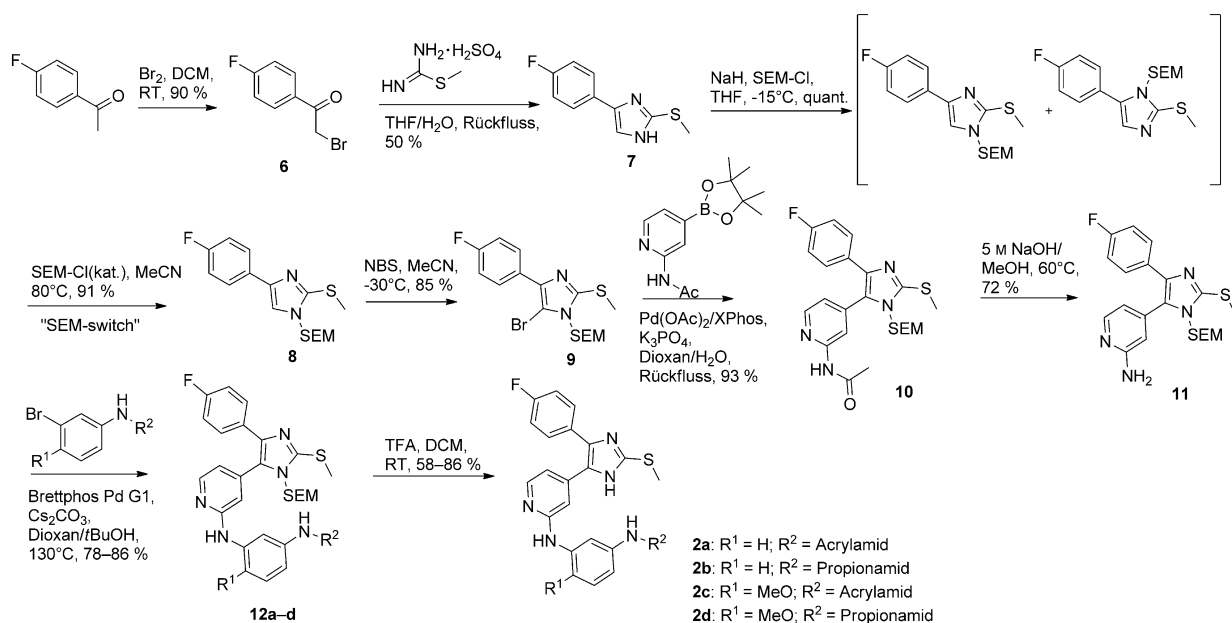


Abbildung 5. Synthese von **2a–d**. DCM = Dichlormethan, NBS = *N*-Bromsuccinimid, SEM = 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl, TFA = Trifluoressigsäure.

relevanten Zelllinien ist. Zusätzlich trägt die Verbindung eine starke reversible Bindungskomponente und hemmt die EGFR-Dreifachmutante im niedrigen nanomolaren Bereich. Wir konnten zeigen, dass die Bildung einer kovalenten Bindung die Potenz und Verweildauer eines Inhibitors im Zielenzym verbessern kann, wohingegen die Wirkstärke der Verbindung nicht ausschließlich von dieser Wechselwirkung abhängt. Die besonderen Eigenschaften dieser neuen Verbindungen machen sie zu Leitstrukturen für die Entwicklung hochpotenter mutationspezifischer L858R/T790M/C797S-Inhibitoren.

Danksagung

Wir danken Dr. C. Schaechtele, ProQinase GmbH (Freiburg), und Prof. H. Weinmann, Bayer Pharma Aktiengesellschaft (Berlin), für Screening-Daten.

Stichwörter: EGFR · Inhibitoren · Kinasen · Tumortheraeutika · Wirkstoff-Design

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 10890–10894
Angew. Chem. **2016**, 128, 11050–11054

- [1] R. L. Siegel, K. D. Miller, A. Jemal, *Ca-Cancer J. Clin.* **2015**, 65, 5–29.
 [2] T. J. Lynch et al., *N. Engl. J. Med.* **2004**, 350, 2129–2139.

- [3] A. F. Gazdar, *Oncogene* **2009**, 28, S24–S31.
 [4] A. Kawahara et al., *Clin. Cancer Res.* **2010**, 16, 3163–3170.
 [5] M. Takeda, I. Okamoto, K. Nakagawa, *J. Thorac. Oncol.* **2014**, 9, 200–204.
 [6] M. C. Garassino, et al., *Lancet Oncol.* **2013**, 14, 981–988.
 [7] C. H. Yun, K. E. Mengwasser, A. V. Toms, M. S. Woo, H. Greulich, K. K. Wong, M. Meyerson, M. J. Eck, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2008**, 105, 2070–2075.
 [8] H. A. Yu, M. E. Arcila, N. Rekhtman, C. S. Sima, M. F. Zakowski, W. Pao, M. G. Kris, V. A. Miller, M. Ladanyi, G. J. Riely, *Clin. Cancer Res.* **2013**, 19, 2240–2247.
 [9] a) L. V. Sequist et al., *N. Engl. J. Med.* **2015**, 372, 1700–1709; b) S. L. Greig, *Drugs* **2016**, 76, 263–273; c) W. Zhou et al., *Nature*, **2009**, 462, 1070–1074.
 [10] Z. Piotrowska et al., *Cancer Discovery* **2015**, 5, 713–722.
 [11] K. S. Thress et al., *Nat. Med.* **2015**, 21, 560–562.
 [12] R. Selig, M. Goettert, V. Schattel, D. Schollmeyer, W. Albrecht, S. Laufer, *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 8429–8439.
 [13] S. A. Laufer, G. K. Wagner, D. A. Kotschenreuther, W. Albrecht, *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 3230–3244.
 [14] a) T. Tsui, W. T. Miller, *Biochemistry* **2015**, 54, 3173–3182; b) C. Zhao, Y. Chen, W. W. Zhang, J. R. Zhang, Y. L. Xu, W. J. Li, S. X. Chen, A. M. Deng, *OncoTargets Ther.* **2013**, 6, 183–188.
 [15] J. M. Joo, B. B. Toure, D. Sames, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4911–4920.
 [16] F. Muth et al., *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 443–456.

Eingegangen am 18. April 2016,
 veränderte Fassung am 27. Mai 2016
 Online veröffentlicht am 28. Juli 2016