

Deutsches Herzzentrum Berlin
Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie

Dissertation

Mutationsanalyse bei Patienten mit HCM in den
kardialen Proteinen: Myosinbindungsprotein C,
 α -Tropomyosin und Troponin T

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité-
Universitätsmedizin Berlin

vorgelegt von
Udo Werner
aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. V. Regitz-Zagrosek
2. Prof. Dr. med B. Pieske
3. PD Dr. med. St. Kääh

Datum der letzten Prüfung: 19.08.2008

Datum der Zeugnisübergabe: 23.09.2008

Meiner Familie
in Dankbarkeit
gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	4
1.1 Definition der hypertrophen Kardiomyopathie	4
1.2 Epidemiologie und Ätiologie der HCM	4
1.3 Klinik	5
1.4 Pathophysiologie und Pathologie der HCM	6
1.5 Diagnostik	7
1.6 Therapie	8
1.6.1 Allgemeine Richtlinien	8
1.6.2 Medikamentöse Therapie	8
1.6.3 Herzschrittmachertherapie	9
1.6.4 Katheterinterventionelle Behandlung	9
1.6.5 Operative Behandlung	10
1.7 Verlauf und Prognose	10
1.8 Genetische Grundlagen der HCM	11
1.8.1 Das Sarkomer und der Querbrückenzyklus	11
1.8.2 Das α -Tropomyosin	13
1.8.3 Myosinbindungsprotein C	15
1.8.4 Troponin T	16
1.8.5 Das β -Myosin	17
1.9 Fragestellung der Dissertation	18
2. Materialien und Methoden	19
2.1 Klinische Methoden	19
2.1.1 Patientengut	19
2.1.2 Anamnese und Untersuchung der Patienten	19
2.1.3 Erfassung von Patientendaten	20
2.1.4 Statistik	20
2.1.4.1 Allelfrequenz	20
2.1.4.2 Hardy-Weinberg-Gesetz	21
2.1.4.3 χ^2 - Test	21
2.2 Molekulargenetische Methoden	22
2.2.1 Blutgewinnung	22
2.2.2 DNA-Isolierung und Aufbereitung	22
2.2.3 PCR der DNA	23
2.2.4 Agarose-Gel-Elektrophorese der PCR-Amplifikate	25
2.2.5 SSCP-Analyse	27
2.2.6 SYBR [®] -Gold-Färbung	29
2.2.7 Sequenzierung	30
2.2.8 Restriktionsfragmentenlängen- Polymorphismus (RFLP)- Analyse	32
2.3 Materialien	34
2.3.1 Frischblut von Patienten	34
2.3.2 Geräte	34
2.3.3 Reagenzien	35
2.3.4 synthetische Oligonukleotide (Primer)	35
3. Ergebnisse	39
3.1 Auswertung der klinischen Befunde des Patientenkollektivs mit HCM	39
3.1.1 Patientenkollektiv	39
3.1.2 Familienanamnese	39
3.1.3 Symptome	40
3.1.4 Diagnostik	41

3.2	Mutationen und Polymorphismen im kardialen MYBP-Gen.....	42
3.2.1	Mutationen im MYBP-C Gen (Exon 6-34).....	42
3.2.2	Polymorphismen im MYBP-C Gen (Exon 6-34).....	45
3.3	Mutationen und Polymorphismen im kardialen Troponin T-Gen	55
3.3.1	Mutationen im Troponin T	55
3.3.2	Seltene Sequenzvarianten und Polymorphismen im Troponin T.....	56
3.3.3	Mutationen und Polymorphismen im α -Tropomyosin-Gen	57
3.3.4	Mutationen im α -Tropomyosin-Gen	58
3.3.5	Polymorphismen im α -Tropomyosin-Gen	58
4.	Diskussion.....	60
4.1	Sensitivität der Methoden	63
4.1.1	SSCP-Methoden.....	63
4.1.2	Sequenzierung.....	64
5.	Zusammenfassung	66
6.	Literaturverzeichnis.....	68
7.	Anhang	76
	Patientenliste	76
	Abkürzungen	80
	Lebenslauf.....	82
	Danksagung	84
	Erklärung	85
	Eigene Publikation.....	86

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: makroskopische Darstellung des Herzens mit HCM..	3
Abbildung 2: histologisches Bild des Herzen mit HCM typischen Befund: „fiber disarray“	3
Abbildung 3: Myofilament.....	9
Abbildung 4: Der Querbrückenzyklus.....	10
Abbildung 5: α – Tropomyosin.....	12
Abbildung 6: Das Myosinbindungsprotein C.....	13
Abbildung 7: Das Troponin T.....	14
Abbildung 8: schematische Darstellung der Sarkomerproteine.....	15
Abbildung 9: schematische Darstellung der Polymerasekettenreaktion.....	23
Abbildung 10: Agarosegelelektrophorese.....	24
Abbildung 11: schematischer Überblick des SSCP.....	25
Abbildung 12: Muster eines SSCP-Gel Bildes.....	28
Abbildung 13: SSCP-Gel Exon 25 des MYBP C-Gens, Laufbandabweichung in Spur 4 bei Indexpatient 2036(X).....	40
Abbildung 14: Ausschnitt einer Sequenzierungssequenz des Exons 25 des MYBP-C Gens;	40
Abbildung 15: MYBP-Gen mit eingezeichneten Mutationen.....	41
Abbildung 16: Ausschnitt aus der DNA-Sequenz des GA-Allels.....	44
Abbildung 17: SSCP-Gel Exon 12 des MYBPC Gens.....	44
Abbildung 18: Ausschnitt aus der DNA-Sequenz des Exon 12 des MYBPC Gens.....	45
Abbildung 19: DNA-Sequenzierung des Exon 12.....	46
Abbildung 20: SSCP-Gel Exon 21 des MYBPC Gens.....	47
Abbildung 21: DNA-Sequenzierung des Exon 21.....	48
Abbildung 22: SSCP-Gel Exon 30 des MYBPC Gens.....	48
Abbildung 23: Ausschnitt aus der DNA-Sequenz des Exon 30 des MYBPC Gens.....	50
Abbildung 24: Troponin T mit eingezeichnete Mutation	51
Abbildung 25: Tropomyosin mit eingezeichneter Mutation.....	53
Abbildung 26: Mutation b. Patienten mit HCM im Tropomyosin.....	54
Abbildung 27 Sequenzvariante b.Pat. mit HCM im Tropomyosin.....	54
Abbildung 28: MYBPC-Gen mit eingezeichneten Mutationen	57
Abbildung 29: Troponin T mit der eingezeichneten Mutation.....	57

7. Anhang

Patientenliste

Lab. Nr.	Alter/ Geschlecht	Familienanamnese PosFam	AD	Klinik		My/Tash	HK	VT/ICD	SR/AF
				D	AP				
3	56/m	Nein	50	D		My	X	VT	SR
4	51/m	Nein	39				X		SR
6	70/m	Ja	15	D		My	X	ICD	SR
7	61/w	Ja	41				X		SR
8	40/w	Ja	25			My		VT	SR
9	31/m	Nein	58				X		SR
10	73/m	Ja	55	D		My	X	VT	SR
11	64/w	Ja	59				X		SR
13	65/m	Nein	58				X		SR
14	47/m	Ja	43	D			X	ICD	SR
15	79/w	Nein	72	D			X		SR
18	55/w	Ja							SR
22	56/m	Nein	44	D					SR
27	49/w	Ja	38						SR
28	67/m	Nein							SR
29	54/m	Nein					X		SR
33	70/m	Nein	65				X		SR
34	59/w	Nein	47				X		SR
35	57/m	Ja	47						SR
37	68/m	Nein	43				X	AICD	AF
39	50/m	Ja	41	D			X	VT	SR
40	64/m	Nein	56	D		My	X	VVIR	AF
42	69/m	Nein							SR
45	65/m	Ja	43		AP		X		SR
46	64/m	Nein	47	D			X		SR
52	52/m	Nein	46	D		My	X	DDD	AF
53	35/m	Ja	29	D			X		SR
64	68/m	Ja	49	D	AP		X		SR
65	59/w	Nein	40	D		Tash	X	DDD	AF
70	52/m	Nein	30	D			X	ICD	AF
71	76/w	Nein	69	D			X		SR
81	63/w	Ja	52	D					SR
90	46/w	Ja	39				X		SR
95	65/m	Nein	58	D	AP				SR
100	49/m	Ja	35				X	ICD	SR
104	66/w	Ja	60	D	AP	Tash	X		SR
115	75/m	Nein	57				X		SR
153	65/w	Ja	60	D			X	VT	SR
164	52/m	Ja	39	D		My			SR
169	58/m	Nein	24	D	AP		X		SR
205	57/m	Nein							SR
314	68/m	Nein	54	D			X	ICD	AF
315	30/m	Ja	25	D			X	ICD	AF
340	64/m	Nein	49						SR
343	78/m	Nein							SR
370	64/w	Ja	60						SR
430	34/w	Nein	21			My		AICD	AF

Tabelle 11 Klinik des Patientenkollektivs

PosFam: Positive Familienanamnese, AD: Alter bei Diagnose, D: Dyspnoe, AP: Angina-Pectoris-Symptomatik, ICD: implantierbarer Cardioverter/Defibrillator, HK: Herzkatheter, MR: Muskelresektion

Anhang

Lab. Nr.	Alter/ Geschlecht	Familienanamnese PosFam	AD	Klinik		My/Tash	HK	VT/ICD	SR/AF
				D	AP				
556	70/w	nein	65	D	AP				SR
885	72/m	nein	59			Tash	X		SR
901	76/m	ja	63	D	AP		X		SR
945	48/m	nein					X		SR
954	36/m	nein	18	D	AP	Tash	X	ICD	AF
955	67/m	ja	62	D					SR
967	75/m	nein	71		AP	Tash		DDD	AF
973	34/m	ja	27				X	AICD	AF
1071	48/m	nein	43	D	AP		X		SR
1093	48/m	ja	37	D		My		ICD	AF
1119	62/w	ja	50	D			X	DDD	AF
1147	36/w	ja							SR
1156	75/w	nein							SR
1159	55/m	ja	33	D	AP				SR
1206	43/m	nein	38	D		Tash	X		SR
1221	58/m	nein	54	D	AP		X		SR
1222	62/w	ja							SR
1253	67/w	ja	63	D	AP	Tash	X		AF
1274	46/w	nein	42	D	AP	Tash	X		SR
1305	71/m	nein	28				X		SR
1309	12/w	nein	2			Tash			SR
1325	35/m	nein	19	D	AP			DDD	AF
1326	68/w	ja	62	D	AP	Tash	X		SR
1331	41/m	nein	38	D	AP	Tash	X		SR
1332	53/m	ja						DDD	AF
1385	58/w	ja	53	D	AP	Tash	X		AF
1423	57/m	nein	44	D					SR
1427	2/w	ja							SR
1433	60/m	nein	51	D	AP	Tash	X		SR
1510	64/m	nein	61	D	AP	Tash	X		SR
1516	53/m	ja	35	D	AP	Tash	X		AF
1541	57/m	ja							SR
1556	15/m	nein	13						SR
1594	61/m	nein	43	D	AP	My	X	VT	AF
1636	37/w	ja	13	D					SR
1670	34/w	nein							SR
1674	78/w	nein	77	D					SR
1700	39/w	ja	25	D	AP		X	VVIR	AF
1714	48/w	nein	45	D			X		SR
1740	51/w	nein	38	D		Tash		AICD	AF
1767	71/w	nein	59			Tash	X	DDDR	AF
1791	41/w	nein	14	D			X	AICD	AF
1824	23/m	nein							SR
1851	25/m	ja		D		My			AF
1852	67/w	ja	65	D	AP	Tash			SR
1860	40/m	ja							SR
1865	45/w	ja	31	D				AICD	AF
1884	61/m	nein	40	D	AP	Tash			SR
1892	39/m	nein	39						SR
1895	49/m	nein	48	D					SR
1909	1/w	nein							SR
1931	43/w	nein							SR
1993	68/w	ja	64	D	AP	My		VVIR	AF
2010	30/w	ja	29	D		Tash			SR
2022	58/w	nein							SR
2031	58/m	nein	57	D	AP				AF
2036	62/m	nein							SR
2037	61/m	nein	59	D					SR
2074	46/m	ja	34	D		Tash			SR
2076	52/m	nein	51	D					SR
2090	22/m	nein	22						SR

Tabelle 12 Klinik des Patientenkollektivs

PosFam: Positive Familienanamnese, AD: Alter bei Diagnosi, D: Dyspnoe, AP: Angina-Pectoris-Symptomatik, ICD: implantierbarer Cardioverter/Defibrillator, HK: Herzkatheter, MR: Muskelresektion

Anhang

Lab. Nr.	LVEDD (mm)	LVEDS (mm)	IVS (mm)	HW (mm)	IVS/HW	FS(%)	SAM	GradAT	LVEF(%)	LVEDVI (vol/m ²)	EDP (mmHG)
3	50	32	19	11	1,7	36		nein	62	120	10
4	56	36	14	11	1,4	35	nein	nein	55	96	16
6	54	43	19		1,5	20	nein	nein	70	106	26
7	50	33	13	12	1,2	35	ja	7	74	76	4
8	44	26	20	10	2,2	40	ja	18	77		
9	42	20	18	10	1,8	52		nein	76	114	20
10	60	42	13	12	1,4	30	nein	ja	38	72	28
11	33	17	20	10	2	48	nein	nein	82	90	8
13	45	32	22	11	2	29		nein	76	139	12
14	45	31	18	13	1,3	32	nein	nein	76	64	16
15	51	26	15	11	1,4	49		8,6	85	106	16
18	46	25	16	10	1,6	46		1,2			
22	41	21	18	12	1,5	48					
27	38	22	26	12	2,2	42	nein	nein			
28	40	29	18	17	1,1	28		nein			
29	46	29	28	29	1	37		70	57	93	34
33	48	26	20	13	1,5	46		nein	78	107	9
34	42	27	18	16	1,1	36		11	48	104	8
35	41	22	20	10	2	46					
37	47	35	23	12	1,9	26		nein	83	98	10
39	52	34	20	14	2	35	ja	nein	68	82	20
40	59	47	12	12	1	20		nein	65	125	10
42	59	47	22	13	1,7	20		3,2			
45	47	25	16	12	1,3	46	ja	25	65	100	12
46	57	26	15	12	1,3	54		nein	58	76	15
52	40	26	32	16	2	35		nein	62	135	15
53	35	16	17	11	1,5	54	nein	nein	80	46	16
64	50	28	14	10	1,4	44		nein	65	100	8
65	46	22	16	10	1,6	52		10	56	70	26
70	44	29	30	15	2	33	nein	43	53	95	17
71	48	26	22	15	1,5	45		nein	69	110	10
81	51	26	25	15	1,7	49		nein	70		
90	41	21	12	8	1,5	49	nein	nein	62	101	13
95	56	23	23	18	1,3	59		64,4	73		10
100	46	28	24	11	2,2	39		nein	67	124	20
104	47	26	15	12	1,3	45	nein	nein	71	56	18
115	57	36	20			36	ja	36	73	92	16
153			23				nein	27	79	98	18
164	46	30	22	11	2	35	nein	55			
169	49	29	20	12	1,7	40	nein	10	61	91	16
205	35	17	16	15	1,1	51	nein				
314	51	40	27	15	1,8	22	nein	49	42	76	18
315	36	20	17	12	1,4	44	ja	70	71	79	10
340	48	25	15	12	1,3	48					
343			20	14	1,4						
370	41	21	14	10	1,4	49	ja				
430											
556	48	24	18	13	1,4	50	ja		77		
885	51	39	19	11	1,7	24	ja	60	57	101	15
901	49	28	16	12	1,3	43	ja	nein	74	94	28
945	59	36	15	12	1,3	39		nein	51	62	24
954	48	31	21	12	1,8	35	ja	100	75	79	24
955	42	29	17	18	0,9	31			45		

Tabelle 13 Herzkatheter- und Echokardiographiedaten der Patienten

LVEDD: linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, LVEDS: linksventrikuläre endsystolische Durchmesser, IVS: Interventrikularseptum, SAM: systolic anterior movement, HW: Hinterwand des linken Ventrikels, FS: Verkürzungsfraktion, LVEDVI: linksventrikuläres enddiastolisches Volumen, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, EDP: Enddiastolischer Druck

Anhang

Lab. Nr.	LVEDD (mm)	LVEDS (mm)	IVS (mm)	HW (mm)	IVS/HW	FS(%)	SAM	GradAT	LVEF(%)	LVEDVI (vol/m ²)	EDP (mmHG)
967			12	11	1,1		ja		75		
973	38	25	20	11	1,8	34		nein	71	112	6
1071	45	26	16	21	0,8	42	ja	nein	71	88	4
1093	61	52	14	12	1,2	15	nein	nein	25		
1119			18	10	1,8		ja	69	78	58	8
1147			28	12	2,3						
1156											
1159			15	12	1		nein				
1206	48	28	20	15	1,3	42	ja	63	76	97	16
1221	50	27	17	11	1,6	46	ja		63	75	20
1222	37	18	22	12	1,8	51					
1253	41	27	18	11	1,6	34	nein		78	82	16
1274									57	53	24
1305	46	28	17	13	1,3	39	nein		71	65	10
1309	34	19	32	19	1,7	44	ja	12	55		12
1325	42	23	19	11	1,7	45	nein				
1326	41	27	22	11	2	34	ja	20	64	90	16
1331	50	34	23	12	1,9	32	ja	47	66	54	12
1332											
1385	45	33	20	12	1,7	27	nein		60	72	8
1423	43	26	21	12	1,8	40					
1427											
1433	53	35	20	11	1,8	34	nein		69	121	20
1510			18						79	73	
1516	48	34	23	13	1,8	29	ja		73	87	6
1541											
1556	34	17	14	8	1,8	51	ja		89		
1594			18	14	1,3		ja		70	93	6
1636	46	21	16	14	0,5	54	ja				
1670			18								
1674			19	13	1,5		ja		55		
1700			12	8	1,5				50	55	22
1714	38	24	19	12	1,6	37			63	52	10
1740	55	36	21	11	1,9	35			81		24
1767	47	26	19	12	1,6	45	ja	nein	62	62	27
1791			18					nein	58	113	7
1824											
1851			30								
1852			15	9	1,7		ja				
1860											
1865	39	17	24	16	1,5	56	ja		50		
1884			15	14	1,1						
1892	42	24	12	12	1	43					
1895	46	23	23	16	1	50	Ja	30	58		
1909											
1931											
1993			18	15	1,2		Ja	81	62		
2010	40	21	15	11	1,4	48			78		
2022											
2031			19	15	1,3				43		
2036			17	12	1,4				60		
2037			20	15	1,3				70		
2074	46	25	16	13	1,2	46		ja			
2076											
2090			27								

Tabelle 14 Herzkatheter- und Echokardiographiedaten der Patienten

LVEDD: linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, LVEDS: linksventrikuläre endsystolische Durchmesser, IVS: Interventrikulärseptum, SAM: systolic anterior movement, HW: Hinterwand des linken Ventrikels, FS: Verkürzungsfraktion, LVEDVI: linksventrikuläres enddiastolisches Volumen, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, EDP: Enddiastolischer Druck

Abkürzungen

AA	= Acrylamid
ACE	= Angiotensin converting enzyme
AoP	= Aortendruck
AP	= Angina pectoris
APS	= Ammoniumpersulfat
ATP	= Adenosintri-phosphat
α -TM	= Alpha-Tropomyosin
BA	= Bis-Acrylamid
β -MHC	= β -myosin heavy chain
Bp	= Basenpaare
CTP	=Cytidintri-phosphat
D	= Dyspnoe
DMSO	= Dimethylsulfoxid
DNA	= Desoxyribonukleinsäure
ECL	= essentielle leichte Ketten
EDP	= enddiastolischer Druck
EDTA	=Ethylendiamintetraacetat
FHC	= familiäre hypertrophe Cardiomyopathie
FS	= Verkürzungsfraction
GTP	=Guanosintri-phosphat
HCL	= Salzsäure
HCM	= hypertrophe Kardiomyopathie
HF	= Herzfrequenz
HOCM	= hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
HW	= Hinterwand des linken Ventrikels
ICD	= implantierbarer Kardioverter Defibrillator
IVS	= Interventrikularseptum
IVS	= intervening sequence (intron)
KHK	= koronare Herzkrankheit
LC	= leichte Ketten
LVEDV	= linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEF	= linksventrikuläre Ejektionsfraction
LVESD	= linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
LVH	= linksventrikuläre Hypertrophie
LVOTG	= linksventrikulärer Ausflusstrakt Gradient
MG	= Molekulargewicht
MgCl ₂	= Magnesiumchlorid

MYBPC	= myosin-binding protein C (protein)
MYBPC3	= cardiac myosin-binding protein C (gene)
MYBPC	= Myosinbindungsprotein C
MYH7	= β -Myosin Gen
NaCl	= Natriumchlorid
NH ₄ CL	= Ammoniumchlorid
Ns	= nicht signifikant
NTP	= Nucleosidtriphosphat
NYHA	= New York Heart Association
PAA	= Polyacrylamid
PAP	= Pulmonalarterieller Druck
PCR	= polymerase chain reaction
PTSMA	= perkutane transluminale septale Myokardablation
RLC	= regulatorische leichte Ketten
RFLP	= Restriktionsfragmenten-Polymorphismus
SAM	= systolic anterior movement
SCD	= sudden cardiac death
SDS	= sodium dodecylsulfate
SSCP	= single-strand conformational polymorphism
SVES	= Supraventrikuläre Extrasystole
TASH	= transc coronary ablation of septal hypertrophy
TBE Puffer	= TRIS-Borat-EDTA-Puffer
TEMED	= N,N,N,N Tetramethylethylendiamid
TM	= Tropomyosin
TNNT2	= cardiac troponin T
TNNI3	= cardiac troponin I
TNNC1	= cardiac troponin C
TPM1	= α -Tropomyosin Gen
TTP	= Thymidintriphosphat
UV	= Ultraviolett
VES	= ventrikuläre Extrasystolen

Lebenslauf

Aus Datenschutzgründen wird in der elektronischen Version meiner Dissertation der Lebenslauf nicht angezeigt. Persönliche Angaben

Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei Frau Prof. Dr. Vera Regitz-Zagrosek für die Anregung zu dieser Arbeit, die Bereitstellung der experimentellen Möglichkeiten sowie die umfassende Unterstützung bedanken. Weiterhin gilt mein Dank an Frau PD Dr. J. Erdmann, die mich durch ihre konstruktiver Kritik, Anregungen sowie fachlicher Hilfe umfassend unterstützte.

Ich danke Heike Kallisch und Anke Doller für ihre Hilfe bei den genetischen Analysen.

Erklärung

Ich, Udo Werner, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Mutationsanalyse bei Patienten mit HCM in den kardialen Proteinen: Myosinbindungsprotein C, Alpha-Tropomyosin und Troponin T“

selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum: 02.03.2008

Unterschrift

Eigene Publikation

Clinical genetics, 2003 October; 64(4): 339-49.

Mutation Spectrum in a Large Cohort of Unrelated Consecutive Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy

Short title: Mutation-analysis in HCM patients

Jeanette Erdmann¹ PhD, Steffen Daehmlow², Sandra Wischke², Murat Senyuva², Udo Werner², Joerg Raible², Nalan Tanis², Svitlana Dyachenko², Manfred Hummel² MD, Roland Hetzer² MD, Vera Regitz-Zagrosek² MD

¹Department of Internal Medicine II/ Cardiology, University of Regensburg, ²Department of Cardiac and Thoracic Surgery, Deutsches Herzzentrum Berlin, Germany

Correspondence:

Dr. Jeanette Erdmann

Department of Internal Medicine II/ Cardiology,

University of Regensburg

Franz-Josef-Strauss-Allee 11

D-93053 Regensburg

+49 941 944 7340 (phone)

+49 941 944 7341 (fax)

E-mail: jeanette.erdmann@klinik.uni-regensburg.de

This work was supported by a grant from the Deutsche Forschungsgemeinschaft (Re662/4-2) and NBL III TP4.