

### Abteilungsdirektor/in | Head of Department

**Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Clemens F. Hess**

### Hochschullehrer/innen | Professors and Lecturers

*Telefon*

<b>Hess, Clemens F.</b>	Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.	cfhess@med.uni-goettingen.de	39-6181
<b>Schmidberger, Heinz</b> (bis 05/2005)	Prof. Dr. med.	-	-
<b>Pradier, Olivier</b> (bis 4/2006)	Prof. Dr. med.	-	-
<b>Weiss, Elisabeth</b>	PD Dr. med.	eweiss@gwdg.de	39-8845
<b>Hille Andrea</b> (seit 07/2005)	PD Dr. med.	ahille@med.uni-goettingen.de	39-8845

### Weitere Arbeitsgruppenleiter/innen | Other Group Leaders

<b>Christiansen, Hans</b>	Dr. med.	hchrist@gwdg.de	39-6191
<b>Hermann, Robert</b>	Dr. med.	ro.hermann@t-online.de	39-6191

#### Forschungsschwerpunkte

- ▶ Klinische und Translationale Radioonkologie
- ▶ Räumliche Präzision in der Strahlentherapie
- ▶ Biologische Grundlagen der Strahlenwirkung

#### Research Foci

- ▶ Clinical and Translational Radiation Oncology
- ▶ Geometrical Accuracy in Radiotherapy
- ▶ Biological Basis of Radiation Effects

## Einleitung

Die Aufgaben der Abteilung liegen in der Krankenversorgung, der Forschung und der Lehre. Die Forschungsaktivitäten zielen auf eine Verbindung der klinischen Krankenversorgung mit den biologischen und physikalischen Grundlagen der Strahlentherapie. Es sollen Erkenntnisse der Grundlagenforschung für die klinische Anwendung in einer individualisierten Strahlentherapie nutzbar gemacht werden.

Biologisch/medizinisch steht die Erarbeitung von Grundlagen zur klinischen Anwendung multimodaler Therapiekonzepte im Vordergrund. Kopf-Hals-Tumore, Bronchialkarzinome, Rektumkarzinome, Prostatakarzinome, Hodentumore und maligne Lymphome werden im Rahmen von klinischen Studien zur multimodalen Therapie von Tumorerkrankungen behandelt.

Physikalisch/technisch werden wegweisende Untersuchungen zur räumlichen Präzision in der Strahlentherapie durchgeführt. Die Präzision der Dosisapplikation bei der Radiotherapie hat einen entscheidenden Einfluss auf die Lokalkontrolle und damit auf die dauerhafte Kuration einer Tumorerkrankung.

Im dritten Schwerpunkt werden Arbeiten zu Zell-Zell-Interaktionen und molekularbiologischen Grundlagen der Strahlenwirkung durchgeführt. Apoptoseinduktion und Mechanismen der Reparatur strahleninduzierter DNA-Strangbrüche standen hierbei im Vordergrund. Sowohl die Wirkung unterschiedlicher Strahlenarten als auch Konsequenzen einer Fehlreparatur für die individuelle Strahlenreaktion wurden erforscht.

Als Ausdruck dieser erfolgreichen Forschungstätigkeit wurden 2004/2005 die Professoren Schmidberger und Pradier auf auswärtige Lehrstühle für Strahlentherapie berufen.

## Preface

The Department of Radiotherapy and Radiation Oncology undertakes treatment, research, and teaching responsibilities. The research activities aim to connect clinical patient treatment with the biological and physical fundamentals of radiotherapy. The research focuses on the translation of basic research into clinical application, thereby considering principal aspects of individualised radiotherapy. The biological research involves the effects of combined modality treatment on normal and tumour cells. Clinically we investigated head and neck cancers, lung cancers, rectal cancers, testicular cancers, and malignant lymphoma in combined modality treatment studies. The physical research focuses on the accuracy of dose application. Geometrical accuracy is of significant importance for local tumour control, for the reduction of distant metastases, and thus for patient cure. A third focus involves molecular mechanisms of the repair of radiation-induced DNA-strand breaks and radiation-induced apoptosis. The impact of varying radiation qualities as well as the consequences of DNA-misrepair for individual radiation reactions was investigated.

## 1. Klinische und Translationale Radioonkologie

Durch den zunehmend verbreiteten Einsatz multimodaler Therapiekonzepte kommt es zu gleichzeitiger oder dicht aufeinander folgender Anwendung von Radiotherapie und systemischer Therapie. Es wurde gezeigt, dass kombinierte Therapien die Strahlenantwort von Tumoren und Normalgeweben verändern können. Im Berichtszeitraum wurden klinische Studien zu medikamentösen und chirurgischen Kombinationstherapien durchgeführt. Wegweisend waren Arbeiten zur neoadjuvanten Radiochemotherapie (RCT) des Rektumkarzinoms, zur adjuvanten Strahlentherapie Laser-resezierter Kopf-Hals Tumore und zur Strahlentherapie testikulärer Seminome. Bei Rektumkarzinomen zeigte sich die neoadjuvante RCT der adjuvanten RCT bezüglich der lokalen Kontrollrate überlegen bei gleichzeitig verminderter Toxizität. Die neoadjuvante RCT ist inzwischen als Standardtherapie akzeptiert.

Weltweit erstmalig konnten wir bei fortgeschrittenen Karzinomen des Kopf-Hals-Bereichs zeigen, dass die Kombination von RT mit der schonenden funktionserhaltenden transoralen Laserchirurgie gleiche Überlebensraten erzielt wie konventionelle, radikale Behandlungsmethoden.

Für testikuläre Seminome wurde durch eine systematische Reduzierung der Bestrahlungsfelder und der Strahlendosis eine nahezu nebenwirkungsfreie Kurationsoption geschaffen. Medikamentöse Möglichkeiten zur Schonung von Normalgeweben wurden in Studien zur Kombinationstherapie des Prostatakarzinoms z. Bsp. durch die Gabe von Prostaglandin-Analoga untersucht.

Präklinische Studien analysierten schwerpunktmäßig die strahlenmodifizierende Wirkung von Zytokinen (Interferone, KGF). Etablierte Tumorlinien, primäre Tumorzellen oder Normalgewebeskulturen wurden unter Variation der Dosen und der zeitlichen Abfolgen Kombinationsbehandlungen unterzogen. Interferone verstärkten die Strahlenreaktion von Tumoren, während die Reaktion der Normalgewebe nahezu unbeeinflusst blieb. Die Mechanismen dieser Interaktion sind noch nicht völlig aufgeklärt, die Ergebnisse weisen aber auf eine Deregulation des Zellzyklus, eine vermehrte Apoptoseinduktion und Veränderungen in der Regulation der Reparatur strahleninduzierter Schäden als entscheidende Ursachen hin. Der Keratinozytenwachstumsfaktor KGF verstärkte die Strahlenresistenz normaler Zellen ohne die Proliferationsrate oder die Strahlenreaktion von Tumorkulturen zu verändern. Als Grund hierfür wurden unterschiedliche Expressions- und Regulationsmuster des KGF und des KGF-Rezeptors in Normal- und Tumorzellen identifiziert.

## 1. Clinical and Translational Radiation Oncology

Due to the increasingly common use of combined modality treatments, patients will receive radiotherapy and systemic therapy at the same time or within a short time period. It has been shown that combined modality treatment will modify the radiation response of tumours and normal tissue. From

2003 to 2005, clinical studies focused on innovative treatments for rectal cancers, head and neck cancers, and testicular seminomas. We showed that neoadjuvant RCT is superior to adjuvant RCT in the treatment of rectal cancer; preoperative RCT of rectal cancer is now considered standard treatment in many countries. For advanced squamous cell carcinoma of the head and neck, we demonstrated that a less invasive surgery with organ preservation in combination with radiotherapy is an alternative to a radical treatment. For testicular seminoma the systematic reduction of portals and radiation doses resulted in a curative treatment without noteworthy side effects. Potential medicinal methods for normal tissue protection were evaluated for prostate cancer, e.g. by the application of prostaticlandin analogues.

Preclinical studies focused on the radio-modifying effects of cytokines (interferon and keratinocyte growth factor KGF). Established tumour cell lines, primary tumour cultures and normal tissue cultures received combined modality treatment, where doses, as well as the time courses of treatments, were changed. The combination of interferon and radiation mostly yielded supra additive effects for tumours, whereas the radiation response of normal cells was not affected. As yet, the mechanisms of interaction between radiation and interferon are not fully understood. However, our results indicate a deregulation of the cell cycle, an increased induction of apoptosis, and changes in the regulation of the repair of radiation induced DNA-damage as the predominant mechanisms. KGF increased the radiation resistance of normal cells without modifying the proliferation rate or the radiation response of tumours. This is caused by different patterns of KGF and KGF-receptor expression and regulation in normal- and tumour cells.

#### Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

PD Dr. med. A. Hille

Dr. med. R. Hermann

Prof. Dr. med. Olivier Pradier

Prof. Dr. med. Heinz Schmidberger

#### Drittmittelförderung | Funding

BMBF, Prometheus, 2001-2004

Deutsche Krebshilfe, Prostatakarzinom, 2004-2006

Deutsche Krebshilfe, Strahleninduzierte Leberschädigung, 2005-2007

#### Kooperationen | Cooperations

W. Dörr, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universität Dresden

#### Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Hille A, Schmidberger H, Hermann RM, Christiansen H, Saile B, Pradier O, Hess CF. (2005) A phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study of Misoprostol rectal suppositories to prevent acute radiation proctitis in patients with prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 63(5):1488-93.

Pradier O, Christiansen H, Schmidberger H, Martin A, Jackel MC, Steiner W, Ambrosch P, Kahler E, Hess CF. (2005) Adjuvant radiotherapy after transoral laser microsurgery for advanced squamous carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 63(5):1368-77.

Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens JH, Liersch T, Schmidberger H, Raab R (2004) Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *NEW ENGL J MED,* 351(17): 1731-40.

Classen J, Schmidberger H, Meisner C, Souchon R, Sautter-Bihl ML, Sauer R, Weinknecht S, Kohrmann KU, Bamberg M (2003) Radiotherapy for stages IIA/B testicular

seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. *J CLIN ONCOL,* 21(6): 1101-6.

Hille A, Rave-Frank M, Pradier O, Damm C, Dorr W, Jackel MC, Christiansen H, Hess CF, Schmidberger H (2003) Effect of keratinocyte growth factor on the proliferation, clonogenic capacity and colony size of human epithelial tumour cells in vitro. *INT J RADIAT BIOL,* 79(2): 119-28.

Schmidberger H, Rave-Frank M, Lehmann J J, Weiss E, Gerl L, Dettmer N, Glomme S, Hess CF (2003) Lack of interferon beta-induced radiosensitization in four out of five human glioblastoma cell lines. *INT J RADIAT ONCOL,* 55(5): 1348-57.

## 2. Räumliche Präzision in der Strahlentherapie

Die Präzision der Zielvolumendefinition und Dosisapplikation bei der Radiotherapie hat einen entscheidenden Einfluss auf die Tumorkontrolle und die Häufigkeit und Schwere radiogener Nebenwirkungen. Sowohl patienten- als auch arztbedingte Faktoren können die räumliche Präzision beeinträchtigen. Verschiedene dieser Einflussfaktoren wurden untersucht.

Für Prostatakarzinome wurde der Einfluss der Zielvolumendefinition auf die Strahlendosis am Enddarm und somit auf das Nebenwirkungsrisiko untersucht. Für die klinische Praxis wurden risiko-adaptierte Zielvolumen erarbeitet. Des Weiteren wurde der Einfluss rektal applizierter, luftgefüllter Ballons auf die Strahlendosis am Enddarm geprüft. Ziel der Ballonapplikation ist eine Reduktion der Prostatabeweglichkeit mit der Möglichkeit, das Volumen des zu bestrahlenden Gewebes zu verkleinern.

Untersuchungen zur Präzision der Lagerung bei Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren ergaben, dass hinsichtlich der Zielvolumenerfassung die Lagerung der Patienten (Rückenlage, Bauchlage, Bauchlage mit Bauchbrett) keinen wesentlichen Einfluss hat. Es sollte daher die Bestrahlung in Bauchlage mit Bauchbrett bevorzugt werden, da diese Lagerung zur verbesserten Dünndarmschonung beiträgt. Hinsichtlich der Lagerungsgenauigkeit wurde weiterhin das konventionelle Laser-basierte System mit einem elektronisch-optischen Lagerungssystem zur stereotaktischen Ganzkörperbestrahlung verglichen. Der grundlegende Schritt bei der Bestrahlungsplanung ist die Definition des klinischen Zielvolumens. Eine zu diesem Thema durchgeführte Untersuchung ergab eine erhebliche Variabilität hinsichtlich Größe und Lage der eingezeichneten klinischen Zielvolumina für verschiedene Untersucher. Beim Vergleich der verschiedenen Faktoren, die zur Gesamtpräzision beitragen, erscheint die Variabilität bei der Zielvolumendefinition für die Gesamtpräzision entscheidend zu sein.

Diese Forschungstätigkeiten führten u.a. zu einer Kooperation mit der University of Richmond, der international führenden Institution auf dem Gebiet der adaptiven RT.

## 2. Geometrical Accuracy in Radiotherapy

In radiotherapy the accuracy of target volume definition and dose application is of significant importance for tumour control and the frequency and severity of therapy-induced side effects. Both patient- and physician-related factors may influ-

ence geometrical precision. A variety of these factors were examined.

For prostate cancer the impact of target volume definition on the radiation dose delivered to the rectum and thus rectal toxicity following external-beam irradiation was assessed. Risk-adapted target volumes for clinical practice were elaborated. Additionally, the impact of varying volumes in rectal balloons on rectal dose sparing in conformal radiation therapy of prostate cancer was analyzed. The use of a rectal balloon may lead to a protection of the posterior rectal wall in irradiation of prostate cancer.

Our own analysis concerning the precision of patient positioning in patients with gynaecological tumours showed that the positioning mode of the patient (supine, prone, prone with belly-board) has no major influence on the coverage of the target volume. Therefore, a prone position with belly-board is recommended since this position improves protection of the small intestine. With regard to positioning accuracy, we compared the conventional laser-based system with a system designed for stereotactic body irradiation. We found no relevant differences between the two systems with regard to positioning accuracy.

The fundamental step of radiation therapy planning is the contouring of the clinical target volume. A study on this subject involving patients with gynaecological tumours resulted in a considerable variability concerning the magnitude and position of the contoured clinical target volumes for the participating physicians. In comparing the different factors that influence the global geometrical precision in radiotherapy, the variability in target volume definition appears to play the most important role.

#### Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

PD Dr. med. Andrea Hille

PD Dr. med. Elisabeth Weiss

#### Kooperationen | Cooperations

J. F. Williamson, VCU, Medical Center, Richmond Virginia, USA

#### Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Hille A, Schmidberger H, Tows N, Weiss E, Vorwerk H, Hess CF (2005) The Impact of Varying Volumes in Rectal Balloons on Rectal Dose Sparing in Conformal Radiation Therapy of Prostate Cancer A Prospective Three-Dimensional Analysis. *Strahlenther Onkol*, 181(11):709-16.

Hille A, Töws N, Schmidberger H, Hess CF (2005) A Prospective Three-Dimensional Analysis about the Impact of Differences in the Clinical Target Volume in Prostate Cancer Irradiation on Normal-Tissue Exposure A Potential for Increasing the Benefit/Risk Ratio. *Strahlenther Onkol*, 181(12):789-95.

Weiss E, Hess CF (2003) The impact of gross tumor volume (GTV) and clinical target volume (CTV) definition on the total accuracy in radiotherapy. Theoretical aspects and practical experiences. *STRAHLENTHER ONKOL*, 179: 21-30.

Weiss E, Richter S, Hess CF (2003) Radiation therapy of the pelvic and paraaortic lymph nodes in cervical carcinoma: a prospective three-dimensional analysis of patient positioning and treatment technique. *RADIOTHER ONCOL*, 68(1): 41-9.

Weiss E, Richter S, Krauss T, Metzeltin SI, Hille A, Pradier O, Siekmeyer B, Vorwerk H, Hess CF (2003) Conformal radiotherapy planning of cervix carcinoma: Differences in the delineation of the clinical target volume - a comparison between gynaecologic and radiation oncologists. *RADIOTHER ONCOL*, 67: 87-95.

Weiss E, Vorwerk H, Richter S, Hess CF (2003) Inter- and intrafractional accuracy during radiotherapy of gynecological carcinomas: A comprehensive evaluation using the ExacTrac® system. *INT J RADIAT ONCOL BIOL PHYS*, 56: 69-79.

### 3. Biologische Grundlagen der Strahlenwirkung

Im dritten Schwerpunkt wurden Arbeiten zu zell- und molekularbiologischen Grundlagen der Strahlenwirkung durchgeführt.

In enger Kooperation mit der Abteilung Gastroenterologie (Prof. Ramadori) etablierten wir ein Model zur selektiven Leberbestrahlung der Ratte, da die strahleninduzierte Leberschädigung bei einer Reihe von interdisziplinären onkologischen Therapiekonzepten eine limitierende Toxizität ist. An isolierten Hepatozyten konnten wir zeigen, dass Strahlung allein keine Apoptose auslöst, wohl aber die TNF- $\alpha$ -induzierte Apoptose ermöglicht. In vivo wird das TNF- $\alpha$  vermutlich von leberständigen Makrophagen nach Bestrahlung produziert. Zukünftig sollen Schutzmechanismen für das gesunde Gewebe entwickelt und so die Regenerationsfähigkeit der Leber nach Bestrahlung verbessert werden.

Die Rolle der DNA-abhängigen Proteinkinase (DNA-PK) bei der Reparatur strahleninduzierter Doppelstrangbrüche wurde für Tumor- und Normalgewebszellen untersucht. DNA-PK-Aktivitäts-Bestimmungen und die Analyse strahleninduzierter Chromosomenaberrationen mittels FISH-Technik zeigten die Bedeutung der DNA-PK für das Ausmaß und die Genauigkeit der DNA-DSB Reparatur. Eine verminderte DNA-PK-Aktivität; sei es intrinsisch, durch Mutation oder durch chemische Hemmung bedingte immer einen Anstieg der Aberrationsausbeuten und eine Erhöhung der Komplexität der strahleninduzierten Chromosomenaberrationen.

Schwere Ionen werden auf Grund ihrer charakteristischen Energieabgabe im Gewebe (Bragg Peak) auf ihre therapeutischen Einsatzmöglichkeiten geprüft. Wir verglichen die Wirkung von Kohlenstoffionen auf zwei Tumorzelllinien, die resistent bzw. sensitiv gegenüber Röntgenstrahlen sind. Für beide Linien zeigte sich eine erhöhte biologische Wirksamkeit der Kohlenstoffionen im Vergleich zu Röntgenstrahlen, sowohl am Endpunkt des reproduktiven Zelltods als auch am Endpunkt der induzierten Chromosomenaberrationen. Ionenbestrahlung erzeugte immer einen erhöhten Anteil an Zellen mit komplexen Aberrationen sowie einen höheren Grad der Komplexität der erzeugten Aberrationen.

### 3. Biological Basis of Radiation Effects

A third focus involves cellular and molecular mechanisms of radiation effects.

We established an animal model for selective liver irradiation, because liver toxicity is dose limiting in a variety of combined modality treatments. Using isolated hepatocytes, we could show that radiation alone is not sufficient for inducing apoptosis. However, irradiated hepatocytes became susceptible to TNF- $\alpha$  induced apoptosis. In vivo, TNF- $\alpha$  is possibly produced by resident liver macrophages in reaction to irradiation. Our aim is, to develop protective mechanisms for normal liver.

The role of the DNA-dependent protein kinase DNA-PK for the repair of radiation-induced DNA-double strand breaks was studied in normal and tumour cells. DNA-PK activity measurements and chromosome analyses using the FISH-technique demonstrated the impact of DNA-PK on the cellular ability and acuity to cope with the radiation-induced DNA damage. A reduced DNA-PK activity; intrinsic, by mutation or by chemical inhibition always caused an increased aberration yield and an increased complexity of the radiation-induced aberrations.

Possibilities for the therapeutic use of heavy ions are scrutinised because of their characteristic energy deposition in tissues (Bragg peak). We compared the effectiveness of carbon ions on two tumour cell lines, which were resistant or sensitive against x-rays. In both lines, carbon ions had a higher biological effectiveness than x-rays, as well for the induction of reproductive cell death as for the induction of chromosome aberrations. Carbon ions not only caused an increase of cells with complex aberrations, but also an increased complexity of the induced aberrations.

#### Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Dr. med. Hans Christiansen

Prof. Dr. med. Heinz Schmidberger

#### Drittmittelförderung | Funding

BMBF, Ionenstrahlung, 2003-2007

#### Kooperationen | Cooperations

K. Dittmann, Section für Strahlenbiologie und Molekulare Umweltforschung, Universität Tübingen

N. Güven, Queensland Institute of Medical Research, Herston, Australien

G. Ramadori, Abteilung Gastroenterologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

P. Virsik-Köpp, Abteilung Allgemeine Hygiene und Umweltmedizin, Humanmedizin, Universität Göttingen

#### Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Virsik-Köpp P, Hofmann-Hüther H, Rave-Fränk M, Schmidberger H. (2005) The effect of wortmannin on radiation-induced chromosome aberration formation in the radioresistant tumour cell line WiDr. *RADIAT RES* 164(2):148-56.

Christiansen H, Saile B, Neubauer-Saile K, Tippelt S, Rave-Fränk M, Hermann RM, Dudas J, Hess CF, Schmidberger H, Ramadori G (2004) Irradiation leads to susceptibility of hepatocytes to TNF-alpha mediated apoptosis. *RADIOTHER ONCOL*, 72(3): 291-6.

Hofman-Hüther H, Scholz M, Rave-Fränk M, Virsik-Köpp P (2004) Induction of reproductive cell death and chromosome aberrations in radioresistant tumour cells by carbon ions. *INT J RADIAT BIOL*, 80(6): 423-35.

Virsik-Köpp P, Rave-Fränk M, Hofman-Hüther H, Schmidberger H (2004) Role of DNA-dependent protein kinase in the process of radiation-induced aberration formation. *INT J RADIAT BIOL*, 80(2): 125-33.

Dittmann K, Virsik-Köpp P, Mayer C, Rave-Fränk M, Rodemann HP (2003) Bowman-Birk protease inhibitor activates DNA-dependent protein kinase and reduces formation of radiation-induced dicentric chromosomes. *INT J RADIAT BIOL*, 79(10): 801-8.

Virsik-Köpp P, Rave-Fränk M, Hofman-Hüther H, Schmidberger H (2003) The role of DNA-PK in the process of aberration formation as studied in irradiated human glioblastoma cell lines M059K and M059J. *INT J RADIAT BIOL*, 79(1): 61-8.

## Anhang | Appendix

#### Erteilte Rufe (angenommen/abgelehnt)

##### Awarded Appointments (accepted/rejected)

Prof. Dr. med. Heinz Schmidberger, W3 Professur für Strahlentherapie Universität Mainz, angenommen

Prof. Dr. med. Olivier Pradier, W3 Professur für Onkologie Universität Brest, Frankreich, angenommen

#### Habilitationen

Weiß E, Räumliche Präzision der perkutanen Radiotherapie gynäkologischer Tumoren: Analyse relevanter Faktoren und ihrer Bedeutung für die Gesamtpräzision. Habilitation Universität Göttingen 2004.

Pradier O, Konkomitante Radiochemotherapie bei Tumorerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich: Klinische Problematik und experimentelle Ansätze. Habilitation Universität Göttingen 2003.

#### Medizinische Dissertationen (Dr. med.; Dr. med. dent.)

##### Doctorate Theses (Dr. med.; Dr. med. dent.)

Gerl L, Dr. med., Die Kombinationswirkung von Interferon-beta und Strahlentherapie bei hochgradigen Hirntumoren: Experimentelle Untersuchungen an zwei Glioblastomzelllinien in vitro und Literaturübersicht klinischer Studien. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Grünefeld S, Dr. med., Nachweis strahleninduzierter Seneszenz menschlicher Fibroblasten mit der  $\beta$ -Galaktosidase-Färbung. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Stegmaier H, Dr. med., Experimentelle Untersuchungen zur Kombinationswirkung von Interferon-beta und ionisierender Strahlung auf embryonale und transformierte embryonale Lungenfibroblasten. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Henckel K, Dr. med., Experimentelle Untersuchungen zur kombinierten Wirkung von Interferon-beta (IFN- $\beta$ ) und ??-Strahlen auf Kolonkarzinomzellen in vitro. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Lücke E, Dr. med., Quantitative und qualitative Analyse strahleninduzierter Apoptose an Tumorzellen in vitro - Ein Vergleich unterschiedlicher Bestimmungsmethoden. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Peters K, Dr. med., Vergleichende Untersuchung kombinierter Radio-Chemotherapie bei Plattenepitheltumorzelllinien des Oropharynx, der Cervix uteri und des Bronchialsystems in vitro. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Thürnau K, Dr. med., Erfassung der durch Strahlen und  $\beta$ -Interferon induzierten Apoptose bei drei Tumorzelllinien in vitro. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Madlung A, Dr. med., Die Bedeutung von aktivierten Mikrogliazellen und oxidativem Streß bei Prionkrankheiten. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Sommer J, Dr. med., Prädiktive Werte von Proliferationsrate, bcl-2-Expression und Spontanapoptoserate für den Therapieerfolg einer Strahlentherapie bei fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen des Hals-Nasen-Ohrenbereiches. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Damm C, Dr. med., Experimentelle Untersuchungen zur Kombinationswirkung von rekombinantem Keratinozytenwachstumsfaktor (rhKGF) und Röntgenstrahlen auf Plattenepithelkarzinomzellen des Kopf-Hals-Bereiches in vitro. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Teupke B, Dr. med., Retrospektive Überlebens- und Rezidivanalyse hochmaligner Non-Hodgkin-Lymphom-Patienten nach initialer Chemotherapie und adjuvanter Radiotherapie behandelt zwischen 1987 und 1998 an der Universitätsklinik Göttingen. Dissertation Universität Göttingen 2003.

#### Internationale wissenschaftliche Kooperationen

##### International Scientific Cooperations

N. Güven, Queensland Institute of Medical Research, Herston, Australien

J. F. Williamson, VCU, Medical Center, Richmond Virginia, USA

#### Fakultätsinterne Förderung | Internal Faculty Funding

Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2004, „Radiatio als konditionierender Proliferationsstimulus zur Leberrepopulation durch transplantierte Hepatozyten“ (Christiansen)

Frauenförderung, Forschungsförderungsprogramm 2004, „Führt die KGF-Expression in Tumorzellen zu biologisch aktivem Protein, das die proliferative Aktivität oder die Strahlenreaktion von Tumoren und ggf. die Reaktion der Normalgewebe beeinflusst?“ (Hille)

Freistellungsförderung, Forschungsförderungsprogramm 2003, „1. Oestrogens and age-related urogenital diseases: basic and clinical approaches 2. Sensibilisierung von Prostatakarzinomen und anderen Tumoren gegenüber Röntgenstrahlung durch Phytoöstrogene in vitro und in vivo“ (Hermann)