

KIT
Karlsruher Institut für Technologie
Die Forschungsuniversität in der
Helmholtz-Gemeinschaft

PTE-N Nr. 30

BMBF geförderte FuE zu
„Nukleare Sicherheits- und Strahlenforschung“

Berichtszeitraum: 01. Juli - 31. Dezember 2024

Projektträger Karlsruhe (PTKA)
Nukleare Sicherheitsforschung

April 2025

PTE-Berichte

Der Projektträger Karlsruhe (PTKA) informiert mit Fortschrittsberichten über den aktuellen Stand der von ihm administrativ und fachlich betreuten FuE.

Die Fortschrittsberichtsreihen behandeln folgende Themenschwerpunkte:

- Entsorgung gefährlicher Abfälle in tiefen geologischen Formationen (PTE Nr. x seit 1991, fortlaufend *)
- Stilllegung und Rückbau kerntechnischer Anlagen (PTE-S Nr. x seit 2001, fortlaufend #)
- Nukleare Sicherheits- und Strahlenforschung (PTE-N Nr. x seit 2010, fortlaufend §)

Die Fortschrittsberichtsreihen sind online verfügbar:

www.ptka.kit.edu/ptka-alt/wte/287.php

Verantwortlich für den Inhalt sind die Autoren bzw. die entsprechenden Forschungsstellen. Das KIT übernimmt keine Gewähr insbesondere für die Richtigkeit, Genauigkeit und Vollständigkeit der Angaben sowie die Beachtung privater Rechte Dritter.

** Bis Ende des Jahres 2011 wurde in dieser Fortschrittsberichtsreihe auch über die BMBF-geförderte FuE zur untertägigen Entsorgung chemotoxischer Abfälle informiert. Die FuE-Schwerpunkte „Untertägige Entsorgung chemotoxischer Abfälle“ und „Sicherheitsforschung für Bergbauregionen“ wurden zum 31.12.2011 beendet.*

Bis Ende des Jahres 2016 wurde in dieser Fortschrittsberichtsreihe auch über die BMBF-geförderte FuE zu Stilllegung und Rückbau kerntechnischer Anlagen informiert. Seit 1.10.2016 wird dieser Förderschwerpunkt durch den Projektträger GRS betreut.

§ Bis zum Jahr 2024 wurde diese Berichtsreihe mit dem Titel "Nukleare Sicherheitsforschung" veröffentlicht.

Vorwort

Das KIT betreut im Auftrag des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) als Projektträger FuE-Vorhaben auf dem Gebiet „Nukleare Sicherheits- und Strahlenforschung“.

Die „Nukleare Sicherheits- und Strahlenforschung“ ist einer der BMBF-Förderschwerpunkte auf Basis des 7. Energieforschungsprogramms der Bundesregierung und umfasst FuE-Aktivitäten zu den Themenbereichen Reaktorsicherheitsforschung, Entsorgungsforschung sowie Strahlenforschung.

Jeder Fortschrittsbericht stellt eine Sammlung von Einzelberichten über Zielsetzung, durchgeführte Arbeiten, erzielte Ergebnisse, geplante Weiterarbeiten etc. dar, die von den Forschungsstellen selbst als Dokumentation ihres Arbeitsfortschritts in einheitlicher Form erstellt werden.

Der Fortschrittsbericht wird vom Projektträger *halbjährlich* herausgegeben, um alle Interessierten aktuell über die durchgeführten Arbeiten zu informieren.

Dem Bericht liegt folgendes Gliederungsprinzip zugrunde:

- Im Teil 1 sind die FuE-Vorhaben dem jeweiligen Themenbereich zugeordnet.
- Im Teil 2, dem Hauptteil, sind die „formalisierten Zwischenberichte“ der FuE-Vorhaben, geordnet nach Themenbereichen, aufgeführt.
- Im Teil 3 sind die Forschungsstellen alphabetisch aufgelistet.

Inhaltsverzeichnis

1	Verzeichnis der Fördervorhaben gemäß FuE-Themenbereichen.	1
1.1	Reaktorsicherheitsforschung	1
1.2	Entsorgungsforschung	4
1.3	Strahlenforschung	6
2	Formalisierte Zwischenberichte	11
2.1	Reaktorsicherheitsforschung	11
2.2	Entsorgungsforschung	57
2.3	Strahlenforschung	93
3.	Verzeichnis der Forschungsstellen.....	214

1 Verzeichnis der Fördervorhaben gemäß FuE-Themenbereichen

1.1 Reaktorsicherheitsforschung

02 NUK 062A	Verbundprojekt CPC-HD: Physikalische Vorgänge des Wärmeübergangs nach der Siedekrise (Post-CHF) unter hohen Druckparametern, Teilprojekt A	Karlsruher Institut für Technologie (KIT)	 12
02 NUK 062B	Verbundprojekt CPC-HD: Physikalische Vorgänge des Wärmeübergangs nach der Siedekrise (Post-CHF) unter hohen Druckparametern, Teilprojekt B	Universität Stuttgart	 14
02 NUK 062C	Verbundprojekt CPC-HD: Physikalische Vorgänge des Wärmeübergangs nach der Siedekrise (Post-CHF) unter hohen Druckparametern, Teilprojekt C	TU München	 17
02 NUK 062D	Verbundprojekt CPC-HD: Physikalische Vorgänge des Wärmeübergangs nach der Siedekrise (Post-CHF) unter hohen Druckparametern, Teilprojekt D	Gesellschaft für Anlagen- und Reaktorsicherheit (GRS) gGmbH, Köln	 19
02 NUK 063	Entwicklung einer quantitativen Methode zur Kernmaterialverifikation	TU Dresden	 21
02 NUK 067A	Verbundprojekt KONHCP: Konsolidierung des HTR Code Package (HCP), Teilprojekt A	TU München	 23
02 NUK 067B	Verbundprojekt KONHCP: Konsolidierung des HTR Code Package (HCP), Teilprojekt B	Becker Technologies GmbH, Eschborn	 25
02 NUK 068A	Verbundprojekt ROBIN: Entwicklung und Einsatz robuster elektrischer Mess- und Bildgebungsverfahren zur hochaufgelösten Erfassung von thermohydraulischen Parametern in Großversuchsanlagen der nuklearen Sicherheitsforschung, Teilprojekt A	TU Dresden	 28
02 NUK 068B	Verbundprojekt ROBIN: Entwicklung und Einsatz robuster elektrischer Mess- und Bildgebungsverfahren zur hochaufgelösten Erfassung von thermohydraulischen Parametern in Großversuchsanlagen der nuklearen Sicherheitsforschung, Teilprojekt B	Universität Erlangen-Nürnberg	 31
02 NUK 071	NukSiFutur-Nachwuchsgruppe iCFD4NS: Innovative Algorithmen für strömungsmechanische Fragestellungen im Bereich der nuklearen Sicherheit	Universität der Bundeswehr München	 33

02 NUK 074A	Verbundprojekt MISHA: Modellierung von Innovativen Micro Modular Reactors mit Kalium Heat Pipes mit der nuklearen Rechenkette der GRS, Teilprojekt A	Universität Stuttgart	 35
02 NUK 074B	Verbundprojekt MISHA: Modellierung von Innovativen Micro Modular Reactors mit Kalium Heat Pipes mit der nuklearen Rechenkette der GRS, Teilprojekt A	Gesellschaft für Anlagen- und Reaktorsicherheit (GRS) gGmbH	 38
02 NUK 078A	Verbundprojekt InnoPhase: Innovative Methoden der KI zur Beschreibung hochkomplexer Vorgänge in der späten Unfallphase, Teilprojekt A	Universität Stuttgart	 40
02 NUK 078B	Verbundprojekt InnoPhase: Innovative Methoden der KI zur Beschreibung hochkomplexer Vorgänge in der späten Unfallphase, Teilprojekt B	Ruhr-Universität Bochum	 42
02 NUK 092	Erweiterung der THAI-Versuchsanlage als SMR-Integral-Anlage	Becker Technologies GmbH	 44
02 NUK 093A	Verbundprojekt MOWAKOND: Code-Entwicklungen für eine verbesserte Modellierung von Wärmeabfuhrsystemen mit Kondensationsvorgängen, Teilprojekt A	Helmholtz-Zentrum Dresden - Rossendorf e. V.	 46
02 NUK 093B	Verbundprojekt MOWAKOND: Code-Entwicklungen für eine verbesserte Modellierung von Wärmeabfuhrsystemen mit Kondensationsvorgängen, Teilprojekt B	THD - Technische Hochschule Deggendorf	 48
02 NUK 093C	Verbundprojekt MOWAKOND: Code-Entwicklungen für eine verbesserte Modellierung von Wärmeabfuhrsystemen mit Kondensationsvorgängen, Teilprojekt C	Gesellschaft für Anlagen- und Reaktorsicherheit (GRS) gGmbH	 50
02 NUK 094A	Verbundprojekt HITEMAGEN4 2: Hochtemperaturwerkstoffe für Flüssigsalz-Reaktoren der Generation IV, Teilprojekt B	KSB SE & Co. KGaA	 52
02 NUK 094B	Verbundprojekt HITEMAGEN4 2: Hochtemperaturwerkstoffe für Flüssigsalz-Reaktoren der Generation IV, Teilprojekt C	Technische Universität Dresden	 54

1.2 Entsorgungsforschung

02 NUK 056E	Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt E	Universität Bremen	 58
02 NUK 066A	Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklididentföernung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt A	Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V.	 60
02 NUK 066B	Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklididentföernung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt B	Friedrich-Schiller-Universität Jena	 63
02 NUK 066C	Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklididentföernung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt C	Leibniz Universität Hannover	 65
02 NUK 066D	Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklididentföernung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt D	VKTA – Strahlenschutz, Analytik & Entsorgung Rossendorf e. V.	 67
02 NUK 072	NukSiFutur-Nachwuchsgruppe TecRad: Wechselwirkung von Technetium mit Mikroorganismen, Metaboliten und an Mineral-Wasser Grenzflächen - Radioökologische Betrachtungen	Helmholtz-Zentrum Dresden - Rossendorf e. V.	 69
02 NUK 075A	Verbundprojekt SOLARIS: Spurendetektion und orts aufgelöste Analyse von Radionukliden mittels Laser-Ionisations Massen-Spektrometrie, Teilprojekt A	Leibniz Universität Hannover	 71
02 NUK 075B	Verbundprojekt SOLARIS: Spurendetektion und orts aufgelöste Analyse von Radionukliden mittels Laser-Ionisations Massen-Spektrometrie, Teilprojekt B	Johannes Gutenberg-Universität Mainz	 73
02 NUK 077A	Verbundprojekt FENABIUM-II: Untersuchungen zu den Wechselwirkungen von f-Elementen mit biologisch relevanten Strukturmotiven: Ableitung grundlegender Struktur-Wirkprinzipien für eine Mobilisierung in der Umwelt, Teilprojekt A	Technische Universität Dresden	 75
02 NUK 077B	Verbundprojekt FENABIUM-II: Untersuchungen zu den Wechselwirkungen von f-Elementen mit biologisch relevanten Strukturmotiven: Ableitung grundlegender Struktur-Wirkprinzipien für eine Mobilisierung in der Umwelt, Teilprojekt B	Helmholtz-Zentrum Dresden - Rossendorf e. V.	 78
02 NUK 077C	Verbundprojekt FENABIUM-II: Untersuchungen zu	Universität	 81

	den Wechselwirkungen von f-Elementen mit biologisch relevanten Strukturmotiven: Ableitung grundlegender Struktur-Wirkprinzipien für eine Mobilisierung in der Umwelt, Teilprojekt C	Leipzig	
02 NUK 088A	Verbundprojekt TRANSIENT: Verständnis von Struktur, Stabilität und Redox in Hochabbrandregionen von abgebrannten Mischoxid-Kernbrennstoffen, Teilprojekt A	Forschungszentrum Jülich GmbH	 83
02 NUK 088B	Verbundprojekt TRANSIENT: Verständnis von Struktur, Stabilität und Redox in Hochabbrandregionen von abgebrannten Mischoxid-Kernbrennstoffen, Teilprojekt B	Helmholtz-Zentrum Dresden - Rossendorf e. V.	 85
02 NUK 089A	Verbundprojekt SPIEG3L: Räumlich aufgelöste Spektroskopien zur Identifizierung von Grenzflächenprozessen und Spezies 3-wertiger Lanthaniden und Actiniden, Teilprojekt A	Gesellschaft für Anlagen- und Reaktorsicherheit (GRS) gGmbH	 87
02 NUK 089B	Verbundprojekt SPIEG3L: Räumlich aufgelöste Spektroskopien zur Identifizierung von Grenzflächenprozessen und Spezies 3-wertiger Lanthaniden und Actiniden, Teilprojekt B	Helmholtz-Zentrum Dresden - Rossendorf e. V.	 89
02 NUK 089C	Verbundprojekt SPIEG3L: Räumlich aufgelöste Spektroskopien zur Identifizierung von Grenzflächenprozessen und Spezies 3-wertiger Lanthaniden und Actiniden, Teilprojekt C	Friedrich-Schiller-Universität Jena	 91

1.3 Strahlenforschung

02 NUK 054A	Verbundprojekt VERCHROMT II: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung II, Teilprojekt A	GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH	 94
02 NUK 054B	Verbundprojekt VERCHROMT II: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung II, Teilprojekt B	Universitätsklinikum Essen	 96
02 NUK 054C	Verbundprojekt VERCHROMT II: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung II, Teilprojekt C	Technische Universität Darmstadt	 99
02 NUK 057A	Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorporationsmitteln, Teilprojekt A	Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V.	 101
02 NUK 057B	Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorporationsmitteln, Teilprojekt B	TU Dresden	 103
02 NUK 057C	Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorporationsmitteln, Teilprojekt C	Universität Hannover	 105
02 NUK 057E	Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorporationsmitteln, Teilprojekt E	Sondervermögen Großforschung am Karlsruher Institut für Technologie (KIT)	 107
02 NUK 064A	Verbundprojekt Radio-EC-2: Kompensation strahleninduzierter Inflammation an der Mikrovaskulatur durch inflammationshemmende Substanzen, Teilprojekt A	Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München	 109
02 NUK 064B	Verbundprojekt Radio-EC-2: Kompensation strahleninduzierter Inflammation an der Mikrovaskulatur durch inflammationshemmende Substanzen, Teilprojekt B	Helmholtz-Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Oberschleißheim	 114
02 NUK 064C	Verbundprojekt Radio-EC-2: Kompensation strahleninduzierter Inflammation an der Mikrovaskulatur durch	Albert-Ludwigs- Universität Freiburg	 116

	inflammationshemmende Substanzen, Teilprojekt C		
02 NUK 065AX	Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt AX	Bundesamt für Strahlenschutz	 118
02 NUK 065B	Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt B	Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München	 120
02 NUK 065C	Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt C	Klinikum der Universität München	 122
02 NUK 065D	Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt D	VKTA – Strahlenschutz, Analytik & Entsorgung Rossendorf e. V.	 124
02 NUK 065E	Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt E	SARAD GmbH, Dresden	 126
02 NUK 069	Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen nach niedrigen Strahlendosen: Mechanismen und zelluläre Auswirkungen	Technische Universität Darmstadt	 130
02 NUK 070A	Verbundprojekt OSKAR: Ortsaufgelöste Strahlungskamera mit Radionuklididentifikation, Teilprojekt A	Albert-Ludwigs-Universität Freiburg	 133
02 NUK 070B	Verbundprojekt OSKAR: Ortsaufgelöste Strahlungskamera mit Radionuklididentifikation, Teilprojekt B	Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung eingetragener Verein	 135
02 NUK 070C	Verbundprojekt OSKAR: Ortsaufgelöste Strahlungskamera mit Radionuklididentifikation, Teilprojekt C	Alpharis Technology GmbH	 137
02 NUK 073	NukSiFutur-Nachwuchsgruppe TOGETHER: (Osteo-) Immunologische geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten in der Strahlenempfindlichkeit und deren Konsequenzen für Perspektiven im Strahlenschutz	Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg	 139
02 NUK 076A	Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt A	Technische Hochschule Mittelhessen	 143

02 NUK 076B	Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt B	Philipps-Universität Marburg	 146
02 NUK 076C	Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt C	GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH	 148
02 NUK 076D	Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt D	Justus-Liebig-Universität Gießen	 150
02 NUK 076E	Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt E	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	 152
02 NUK 079	NAUTILUS: Entwicklung experimenteller Methoden für die Untersuchung innovativer Ansätze zur Behandlung hochradioaktiver Abfälle und zur Reaktorsicherheit	Technische Universität Dresden	 154
02 NUK 080A	Verbundprojekt 99MoBest: Produktion und Prozessierung 99Mo basierter Radiodiagnostika ohne spaltbares Material durch Beschleuniger-getriebene Neutronenquellen, Teilprojekt A	Universität zu Köln	 156
02 NUK 080B	Verbundprojekt 99MoBest: Produktion und Prozessierung 99Mo basierter Radiodiagnostika ohne spaltbares Material durch Beschleuniger-getriebene Neutronenquellen, Teilprojekt B	Fachhochschule Aachen	 158
02 NUK 080C	Verbundprojekt 99MoBest: Produktion und Prozessierung 99Mo basierter Radiodiagnostika ohne spaltbares Material durch Beschleuniger-getriebene Neutronenquellen, Teilprojekt C	Leibniz Universität Hannover	 160
02 NUK 082A	Verbundprojekt OLCIR: Optimierung der Lungenkrebstherapie mit ionisierenden Strahlen, Teilprojekt A	Universitätsklinikum Essen	 166
02 NUK 082B	Verbundprojekt OLCIR: Optimierung der Lungenkrebstherapie mit ionisierenden Strahlen, Teilprojekt B	Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main	 168
02 NUK 082C	Verbundprojekt OLCIR: Optimierung der Lungenkrebstherapie mit ionisierenden Strahlen, Teilprojekt C	Universität Rostock	 170
02 NUK 083A	Verbundprojekt UV-DHDS: Effekte von UV-Exposition auf die Differenzierung von humanen dermalen Stammzellen in der Melanom-Genese, Teilprojekt A	Elbe Kliniken Stade-Buxtehude gemeinnützige Gesellschaft mit	 172

		beschränkter Haftung (GmbH)	
02 NUK 083B	Verbundprojekt UV-DHDS: Effekte von UV-Exposition auf die Differenzierung von humanen dermalen Stammzellen in der Melanom-Genese, Teilprojekt B	Technische Universität Darmstadt	 175
02 NUK 084A	Verbundprojekt: PhyBioN: Physikalische und biologische Charakterisierung nuklearer Neutronen-Photonen Mischfelder, Teilprojekt A	Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz	 177
02 NUK 084B	Verbundprojekt: PhyBioN: Physikalische und biologische Charakterisierung nuklearer Neutronen-Photonen Mischfelder, Teilprojekt B	Technische Universität Dortmund	 179
02 NUK 085	NuSSKo: Nutzung der ungerichteten Strahlung nuklearer Prozesse für die Sicherheitsbewertung von Komponenten	Universität Stuttgart - Otto-Graf-Institut - Materialprüfungsanstalt	 181
02 NUK 086A	Verbundprojekt SeniRad: Strahlungsinduzierte Seneszenz: Implikationen für Normalgewebstoxizität und Tumorthherapie-Versagen, Teilprojekt A	Klinikum der Universität München	 183
02 NUK 086B	Verbundprojekt SeniRad: Strahlungsinduzierte Seneszenz: Implikationen für Normalgewebstoxizität und Tumorthherapie-Versagen, Teilprojekt B	Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH)	 185
02 NUK 086C	Verbundprojekt SeniRad: Strahlungsinduzierte Seneszenz: Implikationen für Normalgewebstoxizität und Tumorthherapie-Versagen, Teilprojekt C	Universitätsklinikum Essen	 187
02 NUK 086D	Verbundprojekt SeniRad: Strahlungsinduzierte Seneszenz: Implikationen für Normalgewebstoxizität und Tumorthherapie-Versagen, Teilprojekt D	Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main	 189
02 NUK 086E	Verbundprojekt SeniRad: Strahlungsinduzierte Seneszenz: Implikationen für Normalgewebstoxizität und Tumorthherapie-Versagen, Teilprojekt E	Charité - Universitätsmedizin Berlin	 191
02 NUK 087	STRATUM: Bedeutung metabolischer Subtypen in Tumoren für die therapeutische Strahlenantwort	Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH)	 193
02 NUK 090A	Verbundprojekt NeuStaRT: Neue innovative Strategien zur Radiosensitivierung von Medulloblastomen, Teilprojekt A	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	 196

02 NUK 090B	Verbundprojekt NeuStaRT: Neue innovative Strategien zur Radiosensitivierung von Medulloblastomen, Teilprojekt B	Universitätsklinikum Essen	 198
02 NUK 091A	Verbundprojekt ENDORSE: Einfluss von (dicht-)ionisierender Strahlung auf die immunmodulatorische Wirkung des Komplementsystems: Neue Perspektiven für Gesundheitsschutz und Tumorthherapie, Teilprojekt A	GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH	 200
02 NUK 091B	Verbundprojekt ENDORSE: Einfluss von (dicht-)ionisierender Strahlung auf die immunmodulatorische Wirkung des Komplementsystems: Neue Perspektiven für Gesundheitsschutz und Tumorthherapie, Teilprojekt B	Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg	 202
02 NUK 091C	Verbundprojekt ENDORSE: Einfluss von (dicht-)ionisierender Strahlung auf die immunmodulatorische Wirkung des Komplementsystems: Neue Perspektiven für Gesundheitsschutz und Tumorthherapie, Teilprojekt C	TRON - Translationale Onkologie an der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz gemeinnützige GmbH	 204
02 NUK 095A	Verbundprojekt BIOMICRO: Räumlich-zeitliche Interaktion von DNA-Schäden zur Erforschung der Wirkung von hoch-LET Teilchenstrahlung, Teilprojekt A	Universität der Bundeswehr München	 206
02 NUK 095B	Verbundprojekt BIOMICRO: Räumlich-zeitliche Interaktion von DNA-Schäden zur Erforschung der Wirkung von hoch-LET Teilchenstrahlung, Teilprojekt B	Helmholtz-Zentrum Dresden - Rossendorf e. V.	 208
02 NUK 095C	Verbundprojekt BIOMICRO: Räumlich-zeitliche Interaktion von DNA-Schäden zur Erforschung der Wirkung von hoch-LET Teilchenstrahlung, Teilprojekt C	Klinikum der Technischen Universität München (TUM Klinikum)	 210
02 NUK 095D	Verbundprojekt BIOMICRO: Räumlich-zeitliche Interaktion von DNA-Schäden zur Erforschung der Wirkung von hoch-LET Teilchenstrahlung, Teilprojekt D	GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH	 212

2 Formalisierte Zwischenberichte

2.1 Reaktorsicherheitsforschung

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Karlsruher Institut für Technologie (Universitätsaufgabe)		Förderkennzeichen: 02 NUK 062A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt CPC-HD: Physikalische Vorgänge des Wärmeübergangs nach der Siedekrise (Post-CHF) unter hohen Druckparametern; Teilprojekt A: Experimentelle Untersuchung und Modellierung des Post-CHF Wärmeübergangs unter hohen Drücken.		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2021 bis 31.05.2025		Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 855.228,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr.-Ing. X. Cheng, Dr. rer. nat. Dipl.-Ing. A.F. Badea

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das wissenschaftliche Ziel des Verbundvorhabens ist die Untersuchung des CHF und des Post-CHF Wärmeübergangs im hohen Druckbereich mit Freon, CO₂ und Wasser. Mit der Zusammenarbeit zwischen dem IATF vom KIT (02 NUK 062A) und dem IKE der Universität Stuttgart (02 NUK 062B) sowie dem LES der TU München (02 NUK 062C) werden die experimentellen Daten in eine umfangreiche Datenbank eingebunden. Diese wird dem gesamten Verbundprojekt zur Verfügung gestellt und der Einfluss verschiedener Parameter auf CHF und den Post-CHF Wärmeübergang wird analysiert. Mit Hilfe dieser Datenbank und einem verbesserten Verständnis der mechanistischen Vorgänge werden vorhandene Modelle zur Vorhersage des CHF und des Post-CHF Wärmeübergangs bewertet, und gegebenenfalls um neue Modelle erweitert. Numerische Simulationen mit CFD-Programmen sollen zum besseren Verständnis der zu untersuchenden Phänomene beitragen und die experimentellen Arbeiten unterstützen. Die Entwicklung von Fluid-zu-Fluid Skalierungsmodellen ermöglicht die direkte Übertragung der Versuchsdaten der drei unterschiedlichen Fluide. Die Implementierung der neu entwickelten Modelle und die Validierung gegen experimentelle Daten wird durch die GRS (02 NUK 062D) unterstützt und erhöht die Aussagekraft des STH-Programms ATHLET für innovative nukleare Systeme mit überkritischen Fluiden. Die anspruchsvollen wissenschaftlichen Aufgaben leisten einen wichtigen Beitrag zum Kompetenzerhalt der Kerntechnik und zur Ausbildung des kerntechnischen Nachwuchses.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

- AP1: Experimentelle Untersuchungen. Experimente zum CHF und Post-CHF Wärmeübergang mit CO₂, Freon und Wasser werden durchgeführt. Als Referenzstrecke dient ein 10 mm Kreisrohr. Ergänzend werden Experimente mit einem 15.8 mm Kreisrohr vom LES und einem 6 mm Kreisrohr vom IKE durchgeführt. Der Geometrieinfluss und das Tropfenverhalten wird mit einem Ein-Stab-Kanal mit optischem Zugang vom IATF untersucht.
- AP2: Modellentwicklung. Modelle für CHF und Post-CHF Wärmeübergang und entsprechende Fluid-zu-Fluid Skalierungen werden entwickelt. Für die Entwicklung von Modellen und für die Bewertung/Validierung der Modelle steht jeweils die experimentelle Datenbasis zur Verfügung.
- AP3: ATHLET Weiterentwicklung. Dieses AP fokussiert sich auf die Weiterentwicklung des STH-Programms ATHLET.
- AP4: Management/Koordination. Koordination und Management des Verbundprojekts.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Die High-Speed Kamera mit der notwendigen Belichtung für die optischen Versuche mit dem Ein-Stab-Kanal wurde aufgebaut und eingestellt. Zu Beginn wurden Wärmeverlustversuche sowie Bilanzversuche durchgeführt. Weiterhin wurden unterschiedliche Parameterkombinationen angefahren, um die geeigneten Einstellungen für die High-Speed Kamera zu finden. Somit konnte mit den PDO-Experimenten in der neuen Teststrecke mit und ohne die High-Speed Kamera begonnen werden.
- AP2: Mit Hilfe der neusten CFD-Ergebnisse wurde das Dampfgeschwindigkeitsprofil im PDO-Bereich angepasst. Auf der Grundlage dieses Profils wurde ein neues Modell für die Tröpfchenablagerung zwischen dem wandnahen und dem zentralen Bereich erstellt. Das modifizierte Modell wurde nun mit Hilfe der zur Verfügung stehenden Daten aus dem CPC-HD Projekt bewertet, wobei es gute Ergebnisse geliefert hat.
- AP3: Die GRS bietet jede Woche die Möglichkeit, Probleme und Fragen bezüglich ATHLET zu klären. Des Weiteren wurde ein weiterer Trainingskurs vor Ort bei der GRS am 04.11.24 abgehalten.
- AP4: Das Projekttreffen an der Technischen Universität München hat vom 05. – 06.11.2024 stattgefunden. Des Weiteren wurden weiterhin die Arbeitspaket Meetings in einem Vier-Wöchigen Turnus abgehalten. Auch die DoktorandInnen treffen sich weiterhin alle vier Wochen, um sich über Fortschritte und Konferenzen/Workshops auszutauschen.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1: In den nächsten 6 Monaten werden die Experimente mit dem Ein-Stab-Kanal fortgeführt und beendet. Während und nach den Experimenten werden die Versuchsdaten analysiert und aufgearbeitet. Die erhaltenen Ergebnisse werden anschließend den Projektmitgliedern zur Verfügung gestellt und die Daten der Tropfeneigenschaften werden zur Verbesserung des Tropfenmodells für den PDO-Bereich verwendet.
- AP2: Die aus den Experimenten erhaltenen Tröpfchendaten werden genutzt, um Korrelationen aus der Literatur zur Bestimmung der Tropfengröße und -geschwindigkeit im PDO-Bereich zu bewerten. Somit kann eine passende Korrelation in das neue Tröpfchenmodell integriert und gegebenenfalls verbessert werden.
- AP3: Die GRS wird weiterhin die wöchentlichen Besprechungstermine anbieten. Damit können die DoktorandInnen intensiver mit ATHLET arbeiten und die entwickelten Korrelationen implementieren sowie in ATHLET evaluieren.
- AP4: Das nächste Projekttreffen, welches am IATF am KIT stattfinden wird, wird geplant. Es wird voraussichtlich im Frühjahr 2025 abgehalten. Parallel dazu finden weiterhin die AP sowie die DoktorandInnen Meetings in einem Vier-Wöchigen Turnus statt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Zihan Xia, Xu Cheng, Wei Liu, „CFD simulation on droplet behaviour in post-dryout region“, *Kerntechnik*, Band 89 Heft 2, <https://doi.org/10.1515/kern-2023-0052>

Nikolai Rensch, Ludwig Köckert, Aurelian Florin Badea, Xu Cheng, „Experimental Investigation of Post-Dryout Heat Transfer with R-134a at High Pressures“, *Nuclear Science and Engineering*, <https://doi.org/10.1080/00295639.2024.2403890>

Zihan Xia, Xu Cheng, „Numerical investigation on droplet lateral movement in post-dryout region“, *Int. Journal of Heat and Mass Transfer* 23624 (2025) 126448

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universität Stuttgart, Fakultät 4 - Energie- Verfahrens- und Biotechnik, Institut für Kernenergetik und Energiesysteme (IKE)		Förderkennzeichen: 02 NUK 062B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt CPC-HD: Physikalische Vorgänge des Wärmeübergangs nach der Siedekrise (Post-CHF) unter hohen Druckparametern, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2021 bis 31.05.2025		Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 846.526,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr.-Ing. Jörg Starflinger

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das wissenschaftliche Ziel des Verbundvorhabens ist die Untersuchung des CHF und des Post-CHF Wärmeübergangs im hohen Druckbereich mit Freon, CO₂ und Wasser. Mit der Zusammenarbeit zwischen dem IATF vom KIT (02 NUK 062A) und dem IKE der Universität Stuttgart (02 NUK 062B) sowie dem LES der TU München (02 NUK 062C) werden die experimentellen Daten in eine umfangreiche Datenbank eingebunden. Diese wird dem gesamten Verbundprojekt zur Verfügung gestellt und der Einfluss verschiedener Parameter auf CHF und den Post-CHF Wärmeübergang wird analysiert. Mit Hilfe dieser Datenbank und einem verbesserten Verständnis der mechanistischen Vorgänge werden vorhandene Modelle zur Vorhersage des CHF und des Post-CHF Wärmeübergangs bewertet, und gegebenenfalls um neue Modelle erweitert. Numerische Simulationen mit CFD-Programmen sollen zum besseren Verständnis der zu untersuchenden Phänomene beitragen und die experimentellen Arbeiten unterstützen. Die Entwicklung von Fluid-zu-Fluid Skalierungsmodellen ermöglicht die direkte Übertragung der Versuchsdaten der drei unterschiedlichen Fluide. Die Implementierung der neu entwickelten Modelle und die Validierung gegen experimentelle Daten wird durch die GRS (02 NUK 062D) unterstützt und erhöht die Aussagekraft des STH-Programms ATHLET für innovative nukleare Systeme mit überkritischen Fluiden. Die anspruchsvollen wissenschaftlichen Aufgaben leisten einen wichtigen Beitrag zum Kompetenzerhalt der Kerntechnik und zur Ausbildung des kerntechnischen Nachwuchses.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

- AP1: Experimentelle Untersuchungen. Experimente zum CHF und Post-CHF Wärmeübergang mit CO₂, Freon und Wasser werden durchgeführt. Als Referenzstrecke dient ein 10 mm Kreisrohr. Ergänzend werden Experimente mit einem 15.8 mm Kreisrohr vom LES und einem 6 mm Kreisrohr vom IKE durchgeführt. Der Geometrieinfluss und das Tropfenverhalten wird mit einem Ein-Stab-Kanal mit optischem Zugang vom IATF untersucht.
- AP2: Modellentwicklung. Modelle für CHF und Post-CHF Wärmeübergang und entsprechende Fluid-zu-Fluid Skalierungen werden entwickelt. Für die Entwicklung von Modellen und für die Bewertung/Validierung der Modelle steht jeweils die experimentelle Datenbasis zur Verfügung.
- AP3: ATHLET Weiterentwicklung. Dieses AP fokussiert sich auf die Weiterentwicklung des STH-Programms ATHLET.
- AP4: Management/Koordination. Koordination und Management des Verbundprojekts.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Zu AP1: Nach entsprechenden Gesprächen auf dem Projekttreffen in der ersten Jahreshälfte wurde in Abstimmung mit den Projektpartnern die Versuchsmatrix in der 10-mm-Teststrecke (Referenz) um Versuche bei zwei zusätzlichen Einlasstemperaturen (8°C und 3°C) erweitert. Die Versuchskampagnen wurden bis zum 2. Dezember durchgeführt, wobei die Versuche bei 8°C abgeschlossen wurden. Die Versuche bei 3°C Eintrittstemperatur konnten nur zu 60 % abgeschlossen werden (reduzierte Drücke von 0,7, 0,8 und 0,9). Aufgrund einer Fehlfunktion in der Versuchsanlage kam es zu einer Abschaltung des Kompressors und damit zum Erliegen der Strömung bei fortgesetzter Beheizung der Teststrecke. Durch die nachfolgende Aufheizung auf ca. 500 °C überschritt die thermische Längenausdehnung des Rohrs der Versuchstrecke den konstruktiv vorgegebenen Spielraum, wodurch das Rohr irreversibel plastisch verformt wurde und nicht weiterverwendet werden kann. Die Instrumentierung ist abgesehen von den Thermoelementen weiterhin funktionsfähig.

In Absprache mit den Projektpartnern wurde beschlossen, auf weitere Versuche mit der 10-mm-Teststrecke mit homogener Beheizung zu verzichten und mit den Experimenten mit nichtkonstantem Leistungsprofil fortzufahren. Nach dem Austausch des Heizungsrohrs wurde mit der Vorbereitung der entsprechenden Teststrecke begonnen. Die Teststrecke wurde bereits hydraulisch vorbereitet, die Druckentnahme und der Anschluss an das Swagelok-System sind erfolgt. Der elektrische Verteiler wurde vorbereitet, für ein sinusförmiges Leistungsprofil programmiert und ist bereit für den Anschluss an die Teststrecke. Der Verteiler besteht aus 11 wassergekühlten Rohrabschnitten unterschiedlicher Länge, die als Parallelwiderstände zu den entsprechenden 11 Abschnitten auf dem Prüfstand fungieren. Die Änderung des Stromflusses in den aufeinanderfolgenden Abschnitten ergibt eine diskrete Näherung eines kontinuierlichen Leistungsprofils. Die Stromstärken werden an der Stromquelle und an jedem Teilabschnitt mit Hall-Sensoren gemessen.

Die Gesamtzahl der bisher mit 10- und 6-mm-Rohren durchgeführten Versuche beträgt 540 (CHF -28 in 6 mm, 63 in 10 mm; Post-CHF – 140 in 6 mm, 309 in 10 mm). Bei der Analyse der Post-CHF-Messungen wurde ein „langsamer“ Temperaturanstieg entlang des Rohrs auch für diese Rohrdurchmesser beobachtet. Dieser Effekt ist bei Rohren mit geringerem Durchmesser ausgeprägter, da der größte Teil der Verringerung des Wärmeübergangskoeffizienten in der Zone der langsamen Verschlechterung des Wärmeübergangs stattfindet, bevor der klassische CHF auftritt. Die 10-mm-Daten mit 13 °C Eintrittstemperatur wurden bereits in die Datenbank aufgenommen.

Zu AP2: Die bestehende Literaturdatenbank wurde um weitere Datenpunkte erweitert. Eine große Anzahl an neuen Datenpunkten konnte aus der 2019 von der NRC veröffentlichten Datenbank gewonnen werden, die auch die Grundlage für die Nachschlagetabellen von Groeneveld bildet. Da durch das Zusammenführen der bisher bestehenden Datenbank und der NRC Datenbank Duplikate zu erwarten waren, wurde die kombinierte Datenbank einer Duplikationsprüfung unterzogen und Duplikate entsprechend entfernt. Die Gesamtzahl der Daten nach Duplikationsprüfung beträgt nun 27300. Davon entsprechen 2900 Datenpunkte Dryout im nahkritischen Druckbereich, was dem Fokus dieses Teilvorhabens entspricht. Auch die projektinterne Datenbank wurde einer Duplikationsprüfung unterzogen und umfasst derzeit 1024 Datenpunkte – davon 371 für Dryout im nahkritischen Druckbereich.

Nach einer durchgeführten Parameterstudie zur Identifizierung der relevanten dimensionslosen Kennzahlen für die Erstellung einer empirischen Korrelation für die Vorhersage von Dryout im nahkritischen Druckbereich wurde ein Parameterfitting mithilfe eines Differential Evolution Algorithmus zur Minimierung der mittleren quadratischen Abweichung (RMS) durchgeführt. Ergebnis ist eine empirische Korrelation der Form

$$Bo = f(We_l, Re_g, \frac{\rho_g}{\rho_l}, x_{diff}, \frac{L}{D}).$$

Bei Anwendung auf die projektinterne Datenbank ergibt sich mit dieser Korrelation ein RMS von 7,6 % und bei Anwendung auf die Dryout Daten im nahkritischen Druckbereich der Literaturdatenbank ein RMS von 10,7 %. Damit trifft die neue Korrelation bessere Vorhersage als bisher untersuchte Korrelationen aus der Literatur.

Zu AP4: Die Projektmitarbeiter stellten ihre Forschungsergebnisse anhand von Präsentationen im Rahmen des Doktorandenseminars von IKE (Universität Stuttgart) und PSS (Universität Bochum) vom 15. bis 18. Juli vor. Vom 25. Bis zu 28. August nahmen die Projektmitarbeiter an der NUTHOS Konferenz in Vancouver teil. Für diese Tagung wurde jeweils von den Teilnehmern ein Artikel für die Tagungsbände eingereicht.

4. Geplante Weiterarbeiten

Zu AP1: Die modifizierte Teststrecke soll in Betrieb genommen werden, und die CHF- und Post-CHF-Experimente sollen im Februar 2025 gemäß der mit den anderen Projektpartnern vereinbarten Versuchsmatrix (reduziert auf 3 Massenströme und 3 Drücke mit jeweils 3 Leistungsprofilen) begonnen werden. Das Hauptaugenmerk liegt dabei auf dem mittleren Sinusleistungsprofil.

Die bereits in experimentellen Untersuchungen gewonnenen Daten und die ersten Daten aus der neuen Teststrecke sollen in die endgültige Version der Datenbank einfließen.

Zu AP2: Die neu entwickelte Korrelation soll in den Systemcode ATHLET implementiert werden. Zudem soll ein Fluid-Fluid Skalierungsmodell für die experimentellen Daten entwickelt werden.

Zu AP4: Es soll ein Artikel bei der Zeitschrift Nuclear Engineering and Design eingereicht werden (Invited Paper für einen Sonderband zur SWINTH-Konferenz 2024).

5. Berichte, Veröffentlichungen

S. Leopoldus, L. Licht, M. Buck, J. Starflinger: "Critical Review of the Film Flow Model by Okawa et al.: Analysis and Improvement Potentials", NUTHOS 2024, Vancouver, 25.-28. August 2024.

J Bronik, M. Buck, J. Starflinger, "Experimental investigation of critical heat flux and post-critical heat flux in a carbon dioxide-cooled tube at high subcritical pressures", NUTHOS 2024, Vancouver, 25.-28. August 2024.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Technische Universität München, 80290 München		Förderkennzeichen: 02 NUK 062C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt CPC-HD: Physikalische Vorgänge des Wärmeübergangs nach der Siedekrise (Post-CHF) unter hohen Druckparametern, Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheitsforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2021 bis 31.05.2025		Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 859.872,00 EUR		Projektleiter: Univ.-Prof. Dr.-Ing. Hartmut Spliethoff

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das wissenschaftliche Ziel des Verbundvorhabens ist die Untersuchung des CHF und des Post-CHF Wärmeübergangs im hohen Druckbereich mit Freon, CO₂ und Wasser. Mit der Zusammenarbeit zwischen dem IATF vom KIT (02 NUK 062A) und dem IKE der Universität Stuttgart (02 NUK 062B) sowie dem LES der TU München (02 NUK 062C) werden die experimentellen Daten in eine umfangreiche Datenbank eingebunden. Diese wird dem gesamten Verbundprojekt zur Verfügung gestellt und der Einfluss verschiedener Parameter auf CHF und den Post-CHF Wärmeübergang wird analysiert. Mit Hilfe dieser Datenbank und einem verbesserten Verständnis der mechanistischen Vorgänge werden vorhandene Modelle zur Vorhersage des CHF und des Post-CHF Wärmeübergangs bewertet, und gegebenenfalls um neue Modelle erweitert. Numerische Simulationen mit CFD-Programmen sollen zum besseren Verständnis der zu untersuchenden Phänomene beitragen und die experimentellen Arbeiten unterstützen. Die Entwicklung von Fluid-zu-Fluid Skalierungsmodellen ermöglicht die direkte Übertragung der Versuchsdaten der drei unterschiedlichen Fluide. Die Implementierung der neu entwickelten Modelle und die Validierung gegen experimentelle Daten wird durch die GRS (02 NUK 062D) unterstützt und erhöht die Aussagekraft des STH-Programms ATHLET für innovative nukleare Systeme mit überkritischen Fluiden. Die anspruchsvollen wissenschaftlichen Aufgaben leisten einen wichtigen Beitrag zum Kompetenzerhalt der Kerntechnik und zur Ausbildung des kerntechnischen Nachwuchses.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

- AP1: Experimentelle Untersuchungen. Experimente zum CHF und Post-CHF Wärmeübergang mit CO₂, Freon und Wasser werden durchgeführt. Als Referenzstrecke dient ein 10 mm Kreisrohr. Ergänzend werden Experimente mit einem 15,8 mm Kreisrohr vom LES und einem 6 mm Kreisrohr vom IKE durchgeführt. Der Geometrieinfluss und das Tropfenverhalten wird mit einem Ein-Stab-Kanal mit optischem Zugang vom IATF untersucht.
- AP2: Modellentwicklung. Modelle für CHF und Post-CHF Wärmeübergang und entsprechende Fluid-zu-Fluid Skalierungen werden entwickelt. Für die Entwicklung von Modellen und für die Bewertung/Validierung der Modelle steht jeweils die experimentelle Datenbasis zur Verfügung.
- AP3: ATHLET Weiterentwicklung. Dieses AP fokussiert sich auf die Weiterentwicklung des STH-Programms ATHLET.
- AP4: Management/Koordination. Koordination und Management des Verbundprojekts.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum vom 01.07.2024 bis 31.12.2024 wurden folgende Arbeiten durchgeführt:

- AP1: Die Anzahl an durchgeführten Versuchen konnte im Berichtszeitraum von 123 auf 191 erhöht werden. Hierbei wurden verschiedene Druckstufen, Eintrittsunterkühlungen, Wärmestromdichten sowie jetzt auch Massenstromdichten untersucht. Der Fokus lag auf dem Druckbereich $p_r > 0,9$. Zum Abschluss der Messkampagnen mit der 15,8 mm Teststrecke wurden nochmals Wiederholungsversuche sowie isotherme Validierungsversuche zur Qualitätssicherung der Ergebnisse durchgeführt. Gleichzeitig konnte die finale Entwurfsprüfung für das Umbauvorhaben durch den TÜV abgeschlossen und die Durchführung von Materialeinzelgutachten für die zu verwendenden Werkstoffe angestoßen werden. Darüber hinaus musste die HIPER-Versuchsanlage der jährlichen äußeren Sicherheitsüberprüfung, durch den TÜV unterzogen, werden. Die Materialbeschaffung für die Anfertigung und den Einbau der 10,0 mm Teststrecke wurde abgeschlossen, die Komponentenfertigung begonnen und die alte 15,8 mm Teststrecke demontiert.
- AP2: Im Berichtszeitraum lag der Fokus auf der Entwicklung einer eigenen Korrelation zur Vorhersage des DNBs, da nun zu allen Fluiden projektinterne Daten zu Verfügung stehen. Als Basis wurden dimensionslose Kennzahlen mithilfe des Buckingham'schen π -Theorems abgeleitet. Die Korrelation wurde an projektinterne Daten gefittet und im Anschluss mit der CHF-Datenbank aus Literaturdaten validiert. So zeigte sie bereits eine vergleichbare oder sogar verbesserte Vorhersagefähigkeit zu den untersuchten Korrelationen aus der Literatur. Ein weiterer Schwerpunkt lag auf der Weiterentwicklung des bestehenden CFD-Modells. Durch die Modifizierung mehrerer Kräftemodelle kann nun neben dem Bereich des Blasensieden auch die Siedekrise 1. Art abgebildet werden. Der Bereich des Blasensiedens wurde durch Vergleich mit den Ergebnissen der DEBORA-Experimente validiert. Die DNB-Vorhersage wurde anhand verschiedener Datenpunkte aus der CHF-Datenbank aus Literaturdaten getestet.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im nächsten Berichtszeitraum sind folgende Arbeiten geplant:

- AP1: Die Fertigung der neuen Verdampferstrecke einschließlich aller damit verbunden Prüfungen soll abgeschlossen werden. Nach erfolgreicher Inbetriebnahme sollen weitere Messkampagnen zur Untersuchung der Durchmesserabhängigkeit von CHF und Post-CHF Wärmeübergang erfolgen. Die dabei generierten Daten sollen ausgewertet und abschließend mit den Projektpartnern im Verbund ausgetauscht werden.
- AP2: Die selbstentwickelte Korrelation soll kontinuierlich an neue im Projekt entstehenden Daten angepasst werden, so dass am Ende des Berichtszeitraums die endgültige und geeignete Version zur Verfügung steht und in Athlet implementiert werden kann. Weiterhin soll ein Fluid-zu-Fluid-Skalierungsmodell recherchiert oder entwickelt werden und anhand der internen Datenbank getestet werden. Das CFD-Modell soll im hohen Druckbereich für alle drei Fluide und zur Abbildung der Siedekrise in einem breiten Parameterbereich mit den internen Daten aus dem Projekt verwendet werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Licht, L.; Leopoldus, S.; Westermeier, M.; Schifflechner, C.; Spliethoff, H. (2024): Mechanistic Modeling of Departure from Nucleate Boiling in Subcooled Flow Boiling at Near-Critical Pressure Conditions. In: *14th International Topical Meeting on Nuclear Reactor Thermal-Hydraulics, Operation and Safety (NUTHOS-14)*.

Oettig, J.; Licht, L.; Ferrand, T.; Westermeier, M.; Schifflechner, C.; Pioro, I. L.; Spliethoff, H. (2024): Experimental Investigation of Phenomena in Heat Transfer to Water at Near Critical Pressures. In: *14th International Topical Meeting on Nuclear Reactor Thermal-Hydraulics, Operation and Safety (NUTHOS-14)*.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Gesellschaft für Reaktorsicherheit, (GRS) gGmbH, Schwernergasse 1, 50667 Köln		Förderkennzeichen: 02 NUK 062D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt CPC-HD: Physikalische Vorgänge des Wärmeübergangs nach der Siedekrise (Post-CHF) unter hohen Druckparametern, Teilprojekt D		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2021 bis 31.05.2025		Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 300.720,00 EUR		Projektleiter: Fabian Weyermann

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das wissenschaftliche Ziel des Verbundvorhabens ist die Untersuchung des CHF und des Post-CHF Wärmeübergangs im hohen Druckbereich mit Freon, CO₂ und Wasser. Mit der Zusammenarbeit zwischen dem IATF vom KIT (02 NUK 062A) und dem IKE der Universität Stuttgart (02 NUK 062B) sowie dem LES der TU München (02 NUK 062C) werden die experimentellen Daten in eine umfangreiche Datenbank eingebunden. Diese wird dem gesamten Verbundprojekt zur Verfügung gestellt und der Einfluss verschiedener Parameter auf CHF und den Post-CHF Wärmeübergang wird analysiert. Mit Hilfe dieser Datenbank und einem verbesserten Verständnis der mechanistischen Vorgänge werden vorhandene Modelle zur Vorhersage des CHF und des Post-CHF Wärmeübergangs bewertet, und gegebenenfalls um neue Modelle erweitert. Numerische Simulationen mit CFD-Programmen sollen zum besseren Verständnis der zu untersuchenden Phänomene beitragen und die experimentellen Arbeiten unterstützen. Die Entwicklung von Fluid-zu-Fluid Skalierungsmodellen ermöglicht die direkte Übertragung der Versuchsdaten der drei unterschiedlichen Fluide. Die Implementierung der neu entwickelten Modelle und die Validierung gegen experimentelle Daten wird durch die GRS (02 NUK 062D) unterstützt und erhöht die Aussagekraft des STH-Programms ATHLET für innovative nukleare Systeme mit überkritischen Fluiden. Die anspruchsvollen wissenschaftlichen Aufgaben leisten einen wichtigen Beitrag zum Kompetenzerhalt der Kerntechnik und zur Ausbildung des kerntechnischen Nachwuchses.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

- AP1: Experimentelle Untersuchungen. Experimente zum CHF und Post-CHF Wärmeübergang mit CO₂, Freon und Wasser werden durchgeführt. Als Referenzstrecke dient ein 10 mm Kreisrohr. Ergänzend werden Experimente mit einem 15.8 mm Kreisrohr vom LES und einem 6 mm Kreisrohr vom IKE durchgeführt. Der Geometrieinfluss und das Tropfenverhalten wird mit einem Ein-Stab-Kanal mit optischem Zugang vom IATF untersucht.
- AP2: Modellentwicklung. Modelle für CHF und Post-CHF Wärmeübergang und entsprechende Fluid-zu-Fluid Skalierungen werden entwickelt. Für die Entwicklung von Modellen und für die Bewertung/Validierung der Modelle steht jeweils die experimentelle Datenbasis zur Verfügung.
- AP3: ATHLET Weiterentwicklung. Dieses AP fokussiert sich auf die Weiterentwicklung des STH-Programms ATHLET.
- AP4: Management/Koordination. Koordination und Management des Verbundprojekts.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum erfolgten Arbeiten im AP3.1 (Aktualisierung von ATHLET), AP3.2 (Unterstützung der Projektpartner bei der Modellentwicklung), AP4.1 (Koordination Verbundprojekt) und AP4.2 (Ausbildungsaktivitäten):

- AP3.1: Probleme mit ATHLET, die bei der CHF-Berechnung mit der im Rahmen dieses Projektes implementierten Song-Korrelation bei den Partnern aufgetreten sind, wurden behoben.
Damit in ATHLET für die Partner ein weiteres Verfahren für die CHF-Berechnung für R-134a und CO₂ als Referenz zur Verfügung steht, wurde für das Table-Lookup-Verfahren von Groeneveld eine Fluid-Skalierung implementiert und getestet.
Vorarbeiten vom Partner IKE zur Stoffwertberechnung von CO₂ wurden überprüft und mit dem aktuellen Entwicklungsstand von ATHLET zusammengeführt.
- AP3.2: Die Doktoranden der Verbundpartner wurden bei Problemen mit der Anwendung von ATHLET unterstützt. Diese Benutzerbetreuung fand im Rahmen sich regelmäßig wöchentlich wiederholender Videokonferenzen statt. Erste Rechenergebnisse der Doktoranden wurden von der GRS überprüft und wenn notwendig Eingabedatensätze verbessert. Auftretende Softwareprobleme in ATHLET wurden bereinigt.
- AP4.1: Die GRS nahm am zweiten Halbjahrestreffen 2024 teil.
- AP4.2: Mit dem Ziel, die Sicherheit der Doktoranden im Umgang mit ATHLET zu festigen, wurde eine Aufgabe zur Anwendung von ATHLET erstellt und an die Verbundpartner verteilt. Die Doktoranden wurden gebeten, die Aufgabe innerhalb eines vorgegebenen Zeitraums möglichst selbstständig zu lösen.
Bei einem abschließenden Treffen wurde die Aufgabe unter Anleitung der GRS von den Doktoranden fertiggestellt und nachfolgend die möglichen Lösungsansätze vorgestellt und diskutiert. Ziel war es, dass die Doktoranden hieraus konkreten Nutzen für die Modellierung und Simulation ihrer eigenen Versuche - und damit zur Validierung ihrer Modelle - ziehen können.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP3.1: Die Stoffwertberechnung von CO₂ wird weiter überarbeitet und in den Hauptentwicklungszweig von ATHLET übernommen. Dieser wird den Projektpartnern für die Korrelationsentwicklung zur Verfügung gestellt.
- AP3.2: Die sich regelmäßig wöchentlich wiederholenden Videokonferenzen zur Anwenderbetreuung sollen fortgeführt werden. Dabei soll nach Möglichkeit das Implementieren und Testen der von den Verbundpartnern entwickelten Korrelationen im Mittelpunkt stehen.
- AP3.3: Sobald die Entwicklung von CHF- und PDO-Korrelationen durch die Projektpartner abgeschlossen ist, wird die GRS diese Korrelationen in ATHLET implementieren und validieren.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Es wurden keine Berichte veröffentlicht

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Technische Universität Dresden - Fakultät Maschinenwesen - Institut für Energietechnik - Professur für Wasserstoff- und Kernenergietechnik		Förderkennzeichen: 02 NUK 063
Vorhabensbezeichnung: Entwicklung einer quantitativen Methode zur Kernmaterialverifikation		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung BMBF		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2021 bis 30.06.2025	Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024	
Gesamtkosten des Vorhabens: 555.091,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr.-Ing. habil. Antonio Hurtado	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Im Rahmen des vorliegenden Vorhabens wird eine nichtinvasive Methode auf Basis von Nullleistungsmessmethoden entwickelt, die einerseits eine Kernmaterialverifikation im unterkritischen Reaktorzustand erlaubt und die andererseits quantitative Aussagen über die Kernmaterialzusammensetzung zulässt, wobei der Fokus auf Nullleistungsreaktoren und kleinere kritische Anordnungen gelegt wird. Nullleistungsmessmethoden erlauben eine zuverlässige Messung der reaktorkinetischen Parameter, wie beispielsweise das Rossi-Alpha, welches eine invariante Größe des zugrundeliegenden Systems für einen definierten Auslegungszustand der kritischen Anordnung darstellt. Würde sich das Rossi-Alpha von Inspektion zu Inspektion ändern, so wäre das nur durch eine Änderung in der Spaltzonenkonfiguration erklärbar.

Im geplanten Projekt werden verschiedene Nullleistungsmessverfahren hinsichtlich ihrer Eignung zur zuverlässigen Ermittlung von Änderungen im Kernmaterialinventar unter Berücksichtigung der IAEA- und EURATOM-Anforderungen umfassend getestet und bewertet. Im Ergebnis wird eine Methode bereitgestellt, die im Rahmen von Kernmaterialkontrollen als komplementäre Methode zum bestehenden CT zuverlässig angewendet werden kann und die keinen wesentlichen Eingriff in den Reaktorbetrieb erforderlich macht. Abhängig von den erzielbaren Messabweichungen lassen sich quantitative Aussagen über die Kernmaterial- bzw. Kernkonfiguration machen, wodurch ein wesentlicher Beitrag zur Erhöhung der Proliferationssicherheit geleistet werden kann.

Es gibt keinen Bezug zu anderen Vorhaben.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

- AP1 Aufbereitung von Nullleistungsmessverfahren an Kernreaktoren
- AP2 Strahlungstransportsimulationen
- AP3 Entwicklung robuster Auswertalgorithmen
- AP4 Erweiterung der Nullleistungsmessverfahren auf Proton-Rückstoß-Detektoren
- AP5 Nullleistungsmessungen am AKR-2 einschließlich umfassender Bewertung aller dabei eingesetzten Methoden
- AP6 Bewertung des entwickelten Verfahrens bezüglich seiner Anwendbarkeit zur Kernmaterialverifikation

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP2 Unter Verwendung eines vereinfachten Punktkinetikmodells wurden Neutronenverzweigungsprozesse simuliert, um die Auswertealgorithmen umfassend zu testen. Obwohl das Punktkinetikmodell aufgrund seiner einfachen Implementierung erhebliche Zeitersparnisse bietet, ist der Umfang der benötigten Simulationen so groß, dass ein alternativer Ansatz erforderlich wurde. Zu diesem Zweck wurde ein Algorithmus auf Basis der multivariaten Normalverteilung implementiert und getestet, der ein direktes Sampling der Y-Kurven mit Unsicherheiten ermöglicht.
- AP3 Durch das Sampling können die Hardwareressourcen besser genutzt werden, ohne die Ergebnisse zu verfälschen. Das Bootstrapping wurde implementiert, führte jedoch nicht zum Ziel. Stattdessen werden die Y-Kurven in sog. Batches aufgeteilt. Dadurch werden die zu bestimmenden Kovarianzmatrizen kleiner. Mit bereits wenigen Samplen kann so eine Kovarianzmatrix bestimmt werden und für den Fit verwendet werden. Der Bias kann nur durch längere Samples ausgeglichen werden. Die Auswertung zeigt jedoch, dass ein Fit ohne Kovarianzmatrix und mit Batches den erwarteten α -Wert sowie eine Unsicherheit in der richtigen Größenordnung liefert. Eine Veröffentlichung des Auswertealgorithmus auf Basis von Simulationsdaten ist in Arbeit.
- AP4 Es wurden schnelle Neutronen und Gammas mit den Stilbendetektoren gemessen und mit dem aktuellen Auswertealgorithmus ausgewertet. Es konnten Y-Kurven für Gammas und schnelle Neutronen bestimmt werden. Für schnelle Neutronen war jedoch zu wenig Statistik vorhanden, um einen α -Wert zu bestimmen. Der α -Wert mit Gammas, liegt im erwarteten Bereich, jedoch mit großen Unsicherheiten.
- AP5 Es wurden weitere ADC basierte Nullleistungsmessungen durchgeführt, die eine Trennung von schnellen Neutronen und Gammas ermöglichen. Die Software wurde so erweitert, dass die Anwendung des bestehenden Algorithmus einfacher durchführbar ist.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP2 Es erfolgen weitere Arbeiten mit einem MCNP-Modell und einem Serpent-Modell des AKR-2, die u.a. auf Basis von ausgewählten Messwerten verifiziert bzw. validiert werden sollen. In MCNP sollen neu implementierte Methoden getestet werden, die eine Alpha-Messung simulieren – wobei u.a. der Einfluss der Temperatur untersucht werden soll. Dieser Weg ist vielversprechend, um die Ortsabhängigkeit von Alpha-Messungen am AKR-2 zu untersuchen. Außerdem sollen die vereinfachten Modelle zur Simulation der Neutronenverzweigungsprozesse verifiziert werden. Darüber hinaus sollen die Modelle anhand experimenteller Daten validiert werden.
- AP3 Der Auswertealgorithmus unter Verwendung von Sampling und Batches soll veröffentlicht werden. Dazu sollen ausführliche Tests in Verbindung mit Nullleistungsmessungen durchgeführt werden (AP5). Des Weiteren sollen die Ergebnisse mit dem vorhandenen Algorithmus verglichen werden. Die Möglichkeit einer weiteren Veröffentlichung mit realen Daten soll erörtert werden.
- AP4 Die Parameter in der Software zur Kategorisierung der Pulse sollen verfeinert werden. Es sind weitere Veränderungen an der Software nötig, um eine vollständig automatische Auswertung der Messungen durchführen zu können. Eine
- AP5 Es sollen weitere Nullleistungsmessungen durchgeführt werden. Insbesondere sind Messungen mit dem ADC basierten Messsystem nötig, um die maximale Zählrate für die Stilbendetektoren zu bestimmen, so dass die verwendbaren Detektionseignisse maximiert werden. Die Ergebnisse sollen verwendet werden, um eine weitere Anpassung der Parameter zur Unterscheidung zwischen Gammas und schnellen Neutronen zu erreichen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Technische Universität München, Arcisstr. 21, 80333 München		Förderkennzeichen: 02 NUK 067A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt KONHCP: Konsolidierung des HTR Code Package (HCP), Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2022 bis 30.06.2025		Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 451.053,39 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Rafael Macián-Juan

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

HCP ist eines der fortschrittlichsten integrierten Pakete zur Durchführung umfassender, sicherheitstechnisch relevanter, statischer und dynamischer Analyse des HTR, insbesondere des Kugelbetttyps. Übergeordnetes Ziel des Vorhabens ist es, die Funktionalität des HCP zu einem in seinen Grundfunktionen verifizierten und validierten Werkzeug zur Simulation sicherheitsrelevanter Abläufe im Primärkreis eines HTR weiterzuentwickeln und zentrale Prozesse wie das Verfahren der Regelstäbe und des Spaltprodukttransports in einem sog. „full core“ abzubilden.

In der aktuellen HCP-Version können die Steuerstäbe jedoch nur rudimentär abgebildet werden. Zurzeit kommt der sogenannte „grey-curtain“ zum Einsatz. Im Teilprojekt A werden die HCP-Eingabe und das Neutronik-Modul in HCP erweitert, um das Kernverhalten mit dem Stabfahren bei stationären und transienten Rechnungen durch die Änderung der Nuklidichte abzubilden. Durch Benchmarkrechnungen, bevorzugt auf Basis einschlägiger IAEA CRPs, auch unter Nutzung des Monte-Carlo-Codes SERPENT für einen geeigneten Testfall und Validierungsrechnungen (z. B. HTR-10, KATHER) werden die neu implementierten Ansätze überprüft. Zusätzlich wird die Programmierung und die Benutzerfreundlichkeit verbessert, und gleichzeitig wird die Code-Dokumentation erweitert.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

AP1: Neutronische Modellierung des Regel-stabverhaltens

AP3: Verbesserung an Programmierung und Erweiterung der Code-Dokumentation

AP4: Dokumentation der erzielten Ergebnisse

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1: In der zweiten Hälfte des Jahres 2024 verlagerte sich der Schwerpunkt der Arbeiten allmählich von der Programmentwicklung auf die Erstellung der Dokumentation, da die Kernentwicklung des Steuerstabsystems abgeschlossen war. Ein wesentlicher Teil der Arbeiten war der Modellierung und Simulation von Steuerstabsystemen für Reaktoren wie HTR-PM, HTR-Modul und HTR-10 gewidmet. Diese Modelle zielten darauf ab, das Verhalten von Steuerstabsystemen unter verschiedenen Betriebsszenarien, einschließlich stationärer und instationärer Bedingungen, zu erfassen. Detaillierte Analysen und Diskussionen wurden durchgeführt, um das Systemverhalten in verschiedenen Reaktorkonfigurationen zu bewerten, und Benchmarking-Studien wurden durchgeführt, um die Modelle zu validieren. Infolgedessen wurden wesentliche Fortschritte bei der Erstellung des Meilensteinberichts erzielt, der eine systematische Beschreibung des Steuerstabs-Einsatzsystems sowie die Ergebnisse von Anwendungsszenarien und Simulationen enthält.

AP3: Im zweiten Halbjahr 2024 wurden erhebliche Fortschritte bei der Aktualisierung und Verfeinerung der neuesten Version des HCP erzielt. Der Schwerpunkt lag auf der Fertigstellung des HCP-Benutzerhandbuchs, das detaillierte Beschreibungen und funktionale Einführungen in die Strukturen der Modell- und Szenario-Eingabemasken enthält. Ziel war es, den Anwendern ein besseres Verständnis für die Möglichkeiten der Software zu vermitteln und ihnen zu zeigen, wie sie diese effektiv für ihre Simulationen nutzen können. Darüber hinaus wurde kontinuierlich darauf geachtet, Fehler zu identifizieren und zu dokumentieren, die während des Betriebs von HCP auftraten, insbesondere solche, die die Stabilität bei instationären Simulationen und die Speicherverwaltung betrafen.

AP4: Es wird an der Erstellung der entsprechenden Dokumentation gearbeitet.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1: Da sich das KONHCP-Projekt seinen letzten sechs Monaten nähert, hat sich der Schwerpunkt auf die Fertigstellung des Projektberichts verlagert. Nach fast vier Jahren Entwicklungszeit wurde die im Projekt vorgesehene Kernfunktionalität des Einsatzes von Steuerstäben erfolgreich umgesetzt. In der letzten Phase konzentrierten sich die Arbeiten auf die Erstellung des Projektberichts, der eine umfassende Einführung in das Projekt, den Entwicklungsprozess, die aufgetretenen Herausforderungen, die zu ihrer Bewältigung eingesetzten Methoden und die technischen Details enthält. Darüber hinaus wird der Bericht Validierungsergebnisse auf der Grundlage von Modellen wie HTR-10, HTR-50, HTR-200 und HTR-PM enthalten, die die Leistungsfähigkeit und Genauigkeit des Steuerstabsystems in verschiedenen Reaktortypen zeigen. Der Schwerpunkt des Berichts wird auf einer gründlichen und systematischen Zusammenfassung der Leistungen und Ergebnisse des Projekts liegen.

AP3: In der ersten Hälfte des Jahres 2025 wird die endgültige Version von HCP für das Projekt KONHCP mit den neuesten Funktionen aus AP1 und AP2, einschließlich des neuen Moduls zum Einfügen von Kontrollstäben und des Moduls zur Analyse von Quelltermen, veröffentlicht. Außerdem wird das Benutzerhandbuch mit detaillierten Beschreibungen der neu implementierten Funktionen ergänzt und aktualisiert. Zu den laufenden Arbeiten gehört auch die Dokumentation von Fehlern, die während des Betriebs von HCP auftreten, um eine kontinuierliche IT-Unterstützung für die nächste Phase des Projekts zu gewährleisten.

AP4: Fortsetzung der Arbeiten an der Dokumentation.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Ein Zeitschriftenartikel und zwei Konferenzbeiträge wurden veröffentlicht:

Zhang, J., et al., *A Status Update and the Development Progress of the HTR Code Package*. International Journal of Energy Research, 2024. **2024**(1): p. 8885115.

Zhang, J., et al., *Consolidation of the High Temperature Gas Reactor code package HCP*, In *11th International Topical Meeting on High Temperature Reactor Technology*, Beijing, 2024.

Zhang, J., et al., *Thermal-Hydraulic Analysis of the HTR-PM Core Based on HTR Code Package*, In *11th International Topical Meeting on High Temperature Reactor Technology*, Beijing, 2024.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Becker Technologies GmbH, Neckarstr. 12-14, 65239 Hochheim am Main		Förderkennzeichen: 02 NUK 067B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt KONHCP: Konsolidierung des „HTR Code Package (HCP), Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2022 bis 30.06.2025		Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 386.775,38 EUR		Projektleiter: Dr. M. Freitag

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

HCP ist eines der fortschrittlichsten integrierten Pakete zur Durchführung umfassender, sicherheitstechnisch relevanter, statischer und dynamischer Analyse des HTR, insbesondere des Kugelbettentyps. Übergeordnetes Ziel des Vorhabens ist es, die Funktionalität des HCP zu einem in seinen Grundfunktionen verifizierten und validierten Werkzeug zur Simulation sicherheitsrelevanter Abläufe im Primärkreis eines HTR weiterzuentwickeln und zentrale Prozesse wie das Verfahren der Regelstäbe und des Spaltprodukttransports in einem sog. „full core“ abzubilden.

Die Freisetzung von Nukliden wie Jod, Cäsium, Strontium und Silber aus einem Brennelement kann mit dem stand-alone Modul STACY bereits abgebildet werden. Die Daten wie Burn up, Nuklidkonzentration und Brennstofftemperatur, die zur Berechnung notwendig sind, wurden zuvor von anderen Modulen bestimmt. Im Teilprojekt B soll mit HCP in einem sogenannten „full-core“-Ansatz in HCP, in einem einzigen Berechnungsschritt und mit einem einzigen Eingabemodell eine Quelltermberechnung eines kleinen HTR-Reaktors unter normalen und Unfallbedingungen durchzuführen.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

- AP2 Weiterentwicklung und Überprüfung der Modellierung zur Abbildung des Nuklidtransports
- AP2.1 Weiterentwicklung der Modellierung zur Abbildung des Nuklidtransports für ein sog. „full core“
- AP2.2 Anwendungsrechnung inklusive Spaltproduktverhalten für einen HTR kleiner Leistung

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum wurde HCP und insbesondere der STACY Modul im Rahmen von Konferenzen und Expertentreffen dem internationalen Fachpublikum vorgestellt:

- Vortrag an den HTR2024 in China, im Verbund mit der TUM. Paper HTR2024-95
- Tutorials für STACY auf der IAEA Technical Cooperation Expert Mission on Modelling and Simulation of Pebble Bed High-Temperature Reactor (HTR), 4-8 November in Indonesia
- Teilnahme an der Konsultationssitzung für das Coordinated Research Project on Fuel Modelling Exercises for Coated Particle Fuel, 16-19 Dezember in Wien.

AP2.1: Die HCP-Module liefern jetzt die Input-Daten für STACY für jeden Zeitschritt und für jede Zone des Reaktors, z. B. Abbrand, Temperatur des Brennstoffs, schneller Neutronenfluss und Nuklidinventar. Im Referenzcode STACY Stand-Alone muss der Benutzer diese Eingabedaten bereitstellen. Abb. 1 zeigt den relativen Inventaraufbau während des Normalbetriebs (100% bei Bestrahlungsende) für Cs-137, Ag-110m und I-131, während eines Durchlaufs durch einen vereinfachten Reaktor. Die STACY Stand-Alone built-in Gleichung (rechts) ist für kurzlebige Spaltprodukte ungeeignet.

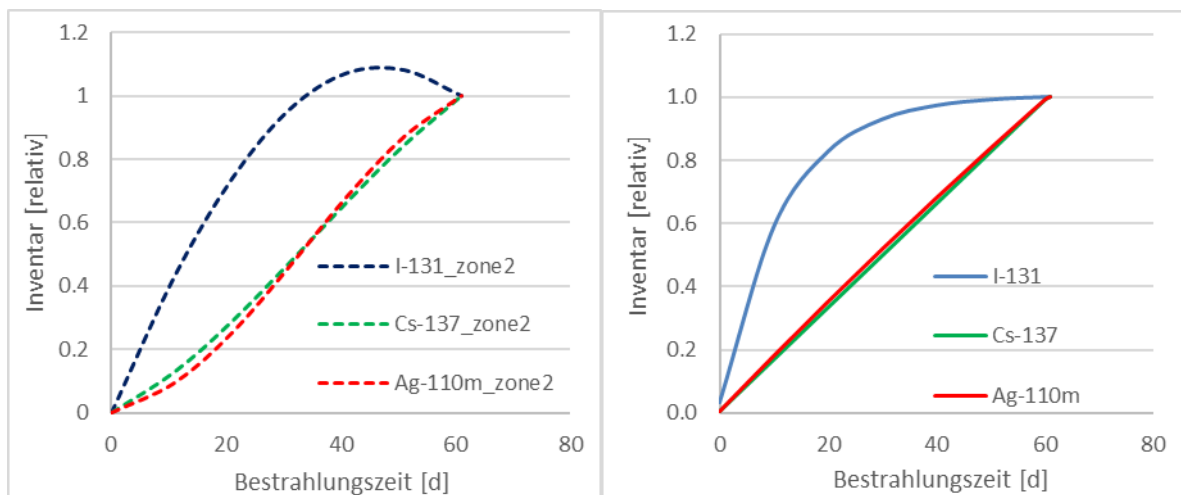


Abb.1: **links** HCP (TNT-Modul) relatives Inventar bei Normalbetrieb für Cs-137, Ag-110m und I-131, während eines Durchlaufs durch einen vereinfachten Reaktor (60 Tage Bestrahlungszeit, 10 Zeitschritte), – **Rechts** STACY Stand-Alone built-in equation die für I-131 nicht geeignet war

Der Referenzcode STACY berechnet die Spaltprodukte Freisetzung für eine Kugel. Räumlich aufgelöste Spaltproduktberechnungen sind in HCP verfügbar für stagnierendes Brennstoffmanagement oder den OTTO Modus (ein Kerndurchgang). Für den Mehrfachdurchgang MEDUL (Abb.2), Gleichgewichtskern, ist eine Demonstrationsrechnung erforderlich.

Die fraktionierte Freisetzung wird erzeugt indem die Bereiche, die eine Reaktorzone bilden verfolgt werden, da der Verlauf der Brennstofftemperatur, der Abbrand und der schnelle Neutronenfluss die fraktionierte Freisetzung beeinflussen. Beim OTTO Modus werden alle Bereiche pro Kerndurchlauf verfolgt. Für den MEDUL- Modus muss eine sinnvolle Datenreduktion durchgeführt werden, wobei 2 Lösungsansätze verfolgt werden:

- Durchschnitt und „worst case“ der Bereiche für jede Zone.
- 1000 stochastisch ausgewählte Kugeln werden getrackt.

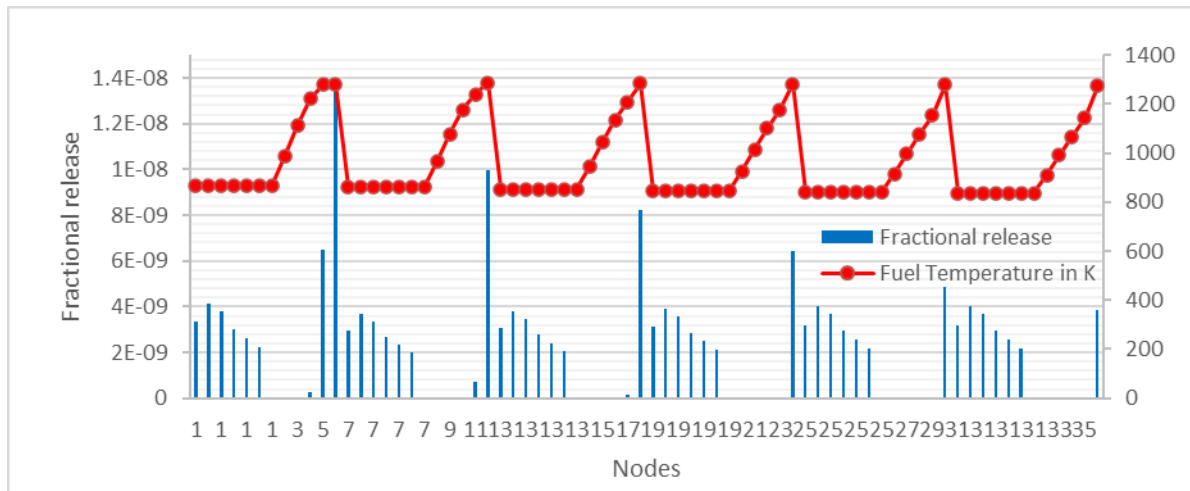


Abb.2: Cs-137-Pebble- Freisetzung in MEDUL.

AP2.2: Studie zu Parametern und Unsicherheiten des Quellterms für einen kleinen HTR im Falle eines SBO:

- Das Test-Fall und SBO-Szenario sind vorbereitet (vereinfachter Reaktor, HTR10 Model auch verfügbar, siehe 02 NUK 067B- 2024HJ1).
- Mehrere Parameter beeinflussen die Freisetzung von Spaltprodukten: Brennstofftemperatur, Abbrand, schnelle Fluenz, Diffusionskoeffizient, Anteil der Defektpartikel, Nuklidinventar, etc. Ziel ist es, die wichtigsten Parameter, die die Freisetzung beeinflussen, zu klassifizieren.
- Die Unsicherheitsstudie wird den Fehler bei der Spitzentemperatur und der Freisetzung von Spaltprodukten quantifizieren.

Die Studie benötigt eine Vielzahl von Berechnungen, für die die DAKOTA-Plattform verwendet wird. Die Nutzung der Plattform erfordert ein Skript zwischen HCP und der Plattform, um die automatische Änderung von Parametern zu ermöglichen. Das Skript startet die jeweilige Berechnung und wertet die Berechnungsergebnisse aus. Das Skript wird derzeit entwickelt und programmiert. Parallel dazu wird ein Skript in Python entwickelt, dass die Berechnungen mit dem STACY Stand-Alone Code automatisiert.

4. Geplante Weiterarbeiten

- Abschluss der Studie zu Parametern und Unsicherheiten des Quellterms für einen kleinen HTR im Falle eines SBO.
- STACY-SHUFLE-Kompatibilität für Langzeitbetrieb (MEDUL Modus)
- Verbesserung des STACY-Ausgangsformats für Benutzerfreundlichkeit.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Teilnahme an den HTR Conference in China, 14-18 Oktober 2024 und Vorstellung des KONHCP Projekts.

Paper HTR2024-95: Consolidation of the High Temperature Gas Reactor code package HCP, Proceedings of the HTR 2024 Rongcheng, Shandong, China, October 14-18, 2024

Das Paper wurde zur Veröffentlichung in der Zeitschrift Nuclear Technology (NT) empfohlen und wird entsprechend dort eingereicht

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Technische Universität Dresden, 01062 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 068A
Vorhabensbezeichnung: Entwicklung und Einsatz robuster elektrischer Mess- und Bildgebungsverfahren zur hochaufgelösten Erfassung von thermohydraulischen Parametern in Großversuchsanlagen der nuklearen Sicherheitsforschung (ROBIN)		
Zuordnung zum FuE-Programm: 7. Energieforschungsprogramms der Bundesregierung in der nuklearen Sicherheitsforschung und der Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2022 bis 31.12.2024		Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.419.885,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr.-Ing. habil. Dr. h. c. Uwe Hampel

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Im Vorhaben ROBIN werden neue robuste bildgebende Messverfahren entwickelt, mit denen es in Zukunft möglich sein wird, Großversuchsanlagen der Reaktorsicherheitsforschung so zu instrumentieren, dass thermohydraulische Daten in CFD-Qualität, das heißt mit sehr hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung, erfasst werden können. Solche Messtechniken existieren heute für Einzeleffektstudien vorrangig bei moderaten Betriebsbedingungen, etwa Luft-Wasser-Betrieb bei Umgebungsdruck und Umgebungstemperatur. Heiß- und druckfeste Instrumentierung ist dagegen immer noch sehr selten. Der Fokus des Vorhabens liegt auf neuen Ansätzen, die tatsächliche „Instrumentierungslücken“ betreffen, die im Rahmen einer kritischen Analyse des Standes der Technik identifiziert wurden. Mit dem Konzept eines „bildgebenden Rohres“ wird erstmalig die Analyse von Zweiphasenströmungen in Steigleitungen entlang der Rohrachse, etwa für instabile Zweiphasenströmungen, ermöglicht. Ein Thermoanemometriegittersensor wird für die Wassergeschwindigkeitsmessungen weiterentwickelt. Mit der elektrischen Impedanztomographie wird die eingriffsfreie Erfassung von Zweiphasenströmungen in großen Rohrleitungen ermöglicht. Alle entwickelten Messverfahren werden im Rahmen laufender oder separater experimenteller Programme kooperativ eingesetzt.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Der Gesamtarbeitsplan des Verbundes sieht die folgenden drei Arbeitspakete (AP) vor.

Arbeitspaket 1: Sensorische Komponenten für hohe Temperaturen und Drücke

- Fügen keramischer und metallischer Werkstoffe für die Sensorintegration in Komponenten von Thermohydraulikversuchsständen (TUD-WKET)
- Miniaturisierte Wandler auf Keramiksubstraten (TUD-IAVT, TUD-PBM)
- Temperaturfeste Elektronik für Versuchsanlagen (TUD-IAVT)

Arbeitspaket 2: Entwicklung und Qualifizierung elektrischer Mess- und Bildgebungstechnik für Thermohydraulikversuchsanlagen

- Elektrische Impedanztomographie (FAU)
- Axiale Bildgebung in Rohren (TUD-WKET)
- TAGS zur orts- und zeitaufgelösten Geschwindigkeitsmessung für Dampf/Wasser-Zweiphasenströmungen (TUD-PBM)

Arbeitspaket 3: Einsatz der neuen Mess- und Bildgebungstechnik in thermohydraulischen Studien

- Experimentelle Studien mit EIT-Sensoren
- Experimentelle Studien zu Zweiphaseninstabilitäten an GENEVA
- Experimentelle Studien zur Hochdruck-Dampfkondensation an TOPFLOW
- Experimentelle Studien zur Pool-Hydrodynamik an THAI

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

In AP 1.1 (Fügen keramischer und metallischer Werkstoffe für die Sensorintegration in Komponenten von Thermohydraulikversuchsständen, TUD-WKET) wurde nach Auswertung der Testergebnisse im Autoklaven eine Montagemöglichkeit für wasserdampfbeständige Wanddurchführungen konzipiert. Es wurden zwei verschiedene Montagevarianten getestet: die Integration mit Graphit und die Befestigung mit Lötlegierungen. Beide Tests waren für Komponenten mit begrenzten Abmessungen erfolgreich.

Die thermohydraulische Anlage SECA wurde an ihrem neuen Standort elektrisch angeschlossen, auf Dichtheit geprüft sowie mit Thermoelementen und Sensoren bestückt.

Die wichtigsten Projektergebnisse wurden ausgewertet und in Fachzeitschriften veröffentlicht.

Für die in AP 1.2 (Miniaturisierte Wandler auf Keramiksubstraten, TUD-IAVT, TUD-PBM) zu entwickelnden keramischen Pt-Sensorelemente wurden neue Muster auf Al_2O_3 und ZrO_2 Substraten gefertigt. Diese umfassen den gesamten Prozessablauf (inkl. Isolation, Laserbohren, metallischer Passivierung und Sägen), wie er für die finalen Elemente nötig ist. Anhand der Ergebnisse der Fertigung wurden Veränderungen im Layout und in der Prozessabfolge erarbeitet. Weiterhin wurden verschiedene Verfahren zur Kontaktierung der Drähte (insbesondere Löten) für die spätere Sensormontage erprobt. Für die Lötversuche der wandbündigen Sensoren bei TUD-WKET wurden keramische Technologiemuster (Dickschicht auf Al_2O_3) sowie die dazugehörigen Sensoraufnahmen (ferritischer Edelstahl 1.4511) gefertigt. Für die Justage der Einzelkomponenten beim Fügen im Ofen wurde eine spezielle Vorrichtung gefertigt und zum Einsatz gebracht. Anhand der Ergebnisse der Fügeversuche wurden mit TUD-WKET Änderungen am Layout sowie an der Prozessführung erarbeitet.

In AP 1.3 (Temperaturfeste Elektronik für Versuchsanlagen, TUD-IAVT) wurde, in Zusammenarbeit mit TUD-PBM, die Elektronik zunächst vollständig mit Niedertemperaturversionen der späteren Hochtemperaturelemente aufgebaut, in Betrieb genommen und erfolgreich an einem 16x16 Gittersensor bei Raumtemperaturumgebung getestet. Für diesen Funktionsnachweis wurde als Schnittstelle zur anschließenden Auswerteelektronik (WireMeshSystem200) und der dazugehörigen Software im Außenauftrag eine Kopplungselektronik entworfen und erfolgreich getestet. Damit ist sichergestellt, dass sich die neue Elektronik problemlos in das vorhandene Messsystem einfügt und die gesamte Auswertestrecke funktioniert. Weiterhin wurde ein erster Entwurf für ein Gehäusekonzept zur hermetischen Kapselung der Elektronik in der Messumgebung (bis max. 200 °C Wasser/Wasserdampf) mit TUD-PBM erarbeitet. Dieser besteht aus einem 500 mm langen Rohrstück mit zwei Endflanschen und beinhaltet den inneren Baugruppenträger für je vier Transmitter- und Receiverbaugruppen, die druckfesten Einzeldurchführungen für die je 16 Sender und Empfängerdrähte im unteren Deckel sowie vier Wellschläuche für die 32 symmetrischen Sender-/Empfängersignale sowie die Spannungsversorgungsleitungen. Am unteren Ende wird der eigentliche Tauchgittersensor (TUD-PBM) montiert. Damit einhergehend wurde das Schaltungslayout für die hochtemperaturfeste Variante der Elektronik nochmals überarbeitet und angepasst.

Im AP 2.3 (TAGS zur orts- und zeitaufgelösten Geschwindigkeitsmessung für Dampf/Wasser-Zweiphasenströmungen, TUD-PBM) wurden im zurückliegenden Berichtszeitraum (2. HJ 2024) hauptsächlich die theoretischen Arbeiten zur Analyse der Wärmeübertragung vom Sensor zum umströmendem Medium unter Berücksichtigung des Designs der von TUD-IAVT entwickelten Wandler mittels COMSOL®-Multiphysics FEM-Simulationen vorangetrieben. Auf Grund des komplizierten Schichtaufbaus sind die Arbeiten jedoch noch nicht abgeschlossen.

AP 3: Es wurde aufgrund äußerer Umstände (Verfügbarkeit der Anlagen) sowie des beträchtlichen Zeitverzugs beschlossen, sämtliche Arbeiten zum Einsatz in realen Hochtemperaturanlagen auf das Nachfolgevorhaben ROBINIE zu verschieben.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im Rahmen des Projekts ROBIN sind, aufgrund der abgelaufenen Projektlaufzeit, keine weiteren Arbeiten geplant. In Vorbereitung auf das Nachfolgeprojekt ROBINIE und im Hinblick auf die Nutzung der Ergebnisse sind dennoch Arbeiten vorgesehen. In AP 1.3 soll das Gehäusekonzept für die Hochtemperaturelektronik finalisiert und die Funktion der Elektronik bei erhöhter Temperatur evaluiert werden. In AP 1.2 sind weitere Lötversuche an den Demonstratoren für die Wandsensoren geplant, um den Fügeprozess zu verbessern. Für die Fertigung der Pt-Elemente ist ein finaler Technologiedurchlauf angedacht, um alle Verbesserungen umzusetzen und die Prozessabfolge abschließend auf seine Durchführbarkeit zu überprüfen. In AP 2.3 sollen nach Möglichkeit noch die theoretischen Arbeiten zur Wärmeübertragung vom Sensor zum umströmendem Medium mittels COMSOL®-Multiphysics FEM-Simulationen abgeschlossen werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

- Feng, J.; Herrmann, M.; and Hurtado, A., Direct laser active brazing of 316Ti to alumina. *International Journal of Applied Ceramic Technology*, 2024, 14p, 14980.
- Feng, J.; Herrmann, M.; and Hurtado, A., Toughening ceramic joints through strategic fracture path control. *Advanced Materials Technologies*, 2025, 6p, 2400535.
- Albrecht, O.; Müller, M.; Petersen, L.; Nowotnik, L. F. T.; Panchenko, J., Reliability Analysis of Surface Mount Interconnect Technologies Suitable for Temperatures Up to 200°C. *2024 IEEE 10th Electronics System-Integration Technology Conference (ESTC)*, Berlin, Germany, 2024, pp. 1-8, doi: 10.1109/ESTC60143.2024.10712075.
- Mueller, M.; Saakyan, S.; Luniak, M.; Pietruske, H.; Schleicher, E.; Panchenko, J., Study of the Water and Steam Resistance of Thick Film Materials for Sensor Application Up to 300°C. *2024 IEEE 10th Electronics System-Integration Technology Conference (ESTC)*, Berlin, Germany, 2024, pp. 1-7, doi: 10.1109/ESTC60143.2024.10712069.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), , Lehrstuhl für Multiscale Simulation of Particulate Systems		Förderkennzeichen: 02 NUK 068B
Vorhabensbezeichnung: Entwicklung und Einsatz robuster elektrischer Mess- und Bildgebungsverfahren zur hochaufgelösten Erfassung von thermohydraulischen Parametern in Großversuchsanlagen der nuklearen Sicherheitsforschung (ROBIN)		
Zuordnung zum FuE-Programm: 7. Energieforschungsprogramms der Bundesregierung in der nuklearen Sicherheitsforschung und der Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2022 bis 31.12.2024		Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 707.637,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Thorsten Pöschel

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Im Vorhaben ROBIN werden neue robuste bildgebende Messverfahren entwickelt, mit denen es in Zukunft möglich sein wird, Großversuchsanlagen der Reaktorsicherheitsforschung so zu instrumentieren, dass thermohydraulische Daten in CFD-Qualität, das heißt mit sehr hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung, erfasst werden können. Solche Messtechniken existieren heute für Einzeleffektstudien vorrangig bei moderaten Betriebsbedingungen, etwa Luft-Wasser-Betrieb bei Umgebungsdruck und Umgebungstemperatur. Heiß- und druckfeste Instrumentierung ist dagegen immer noch sehr selten. Der Fokus des Vorhabens liegt auf neuen Ansätzen, die tatsächliche „Instrumentierungslücken“ betreffen, die im Rahmen einer kritischen Analyse des Standes der Technik identifiziert wurden. Mit dem Konzept eines „bildgebenden Rohres“ wird erstmalig die Analyse von Zweiphasenströmungen in Steigleitungen entlang der Rohrachse, etwa für instabile Zweiphasenströmungen, ermöglicht. Ein Thermoanemometriegittersensor wird für die Wassergeschwindigkeitsmessungen weiterentwickelt. Mit der elektrischen Impedanztomographie wird die eingriffsfreie Erfassung von Zweiphasenströmungen in großen Rohrleitungen ermöglicht. Alle entwickelten Messverfahren werden im Rahmen laufender oder separater experimenteller Programme kooperativ eingesetzt.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Der Gesamtarbeitsplan des Verbundes sieht die folgenden drei Arbeitspakete (AP) vor.

Arbeitspaket 1: Sensorische Komponenten für hohe Temperaturen und Drücke

1. Fügen keramischer und metallischer Werkstoffe für die Sensorintegration in Komponenten von Thermohydraulikversuchsständen (TUD-WKET)
2. Miniaturisierte Wandler auf Keramiksubstraten (TUD-IAVT, TUD-PBM)
3. Temperaturfeste Elektronik für Versuchsanlagen (TUD-IAVT)

Arbeitspaket 2: Entwicklung und Qualifizierung elektrischer Mess- und Bildgebungstechnik für Thermohydraulikversuchsanlagen

- Elektrische Impedanztomographie (FAU)
- Axiale Bildgebung in Rohren (TUD-WKET)
- TAGS zur orts- und zeitaufgelösten Geschwindigkeitsmessung für Dampf/Wasser-Zweiphasenströmungen (TUD-PBM)

Arbeitspaket 3: Einsatz der neuen Mess- und Bildgebungstechnik in thermohydraulischen Studien

- Experimentelle Studien mit EIT-Sensoren
- Experimentelle Studien zu Zweiphaseninstabilitäten an GENEVA
- Experimentelle Studien zur Hochdruck-Dampfkondensation an TOPFLOW
- Experimentelle Studien zur Pool-Hydrodynamik an THAI

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP 2.2: Der fertiggestellte Sensor mit 64 segmentierten Elektroden wurde in einen Versuchsaufbau eingesetzt. Der Aufbau besteht aus drei modularen, 40 cm langen PMMA Röhren mit einem Durchmesser von ca. 12 cm, welche in ein Gestell aus Aluminiumprofilen eingespannt werden. In dem Aufbau können unterschiedliche Leitfähigkeitsfelder mittels Phantom, Körper die zur Simulation von Luftblasen dienen, untersucht werden. Der Versuchsaufbau wurde mit einer Vorrichtung zur variablen Platzierung der Phantome ausgestattet. Die Vorrichtung besteht aus einem Roboterarm, der PUPPET-Einheiten (Platform for Universal Phantom Positioning for EIT Training data acquisition) oberhalb der PMMA-Röhren platzieren kann. Die PUPPET-Einheiten sind autonome Module, die an einer Schnur befestigte Phantome absenken und hochziehen und mit einer Genauigkeit von ± 2 mm platzieren können. Die Module besitzen eine eigene Stromversorgung und einen Mikrocontroller und werden drahtlos angesteuert werden. Jede PUPPET-Einheit wird durch einen Gegenmagneten an einer Platte oberhalb des Sensorrohres gehalten, welcher zur Platzierung der Einheit von dem Roboterarm verschoben wird. Es können mehrere Module gleichzeitig betrieben werden, und viele unterschiedliche Phantomkonfigurationen erzeugen, ohne sich gegenseitig zu behindern

Das Analog-Front-End zur Ankopplung der 64 Messelektroden an die Hardware zur Datenerfassung wird derzeit kalibriert. Die Kalibrierung hat sich als notwendig erwiesen, um Streuungen der Werte der elektrischen Bauteilen auszugleichen. Durch die Herstellung von 64 eigenständigen Leiterplatten wird eine gegenseitige Beeinflussung der unterschiedlichen Kanäle durch kapazitive Kopplung minimiert. Die elektrodennahe Platzierung der Leiterplatten rund um den EIT-Sensor ermöglicht zudem kurze Verbindungskabel, um Störungen durch das Umfeld zu vermeiden. Zur Anregung und Messung mittels des NiDAQ-Systems wurde ein erster Testlauf programmiert und durchgeführt. Die Leiterplatten wurden auf Funktionalität getestet und erfüllen die Ansprüche für den Einsatz in der Messelektronik.

4. Geplante Weiterarbeiten

Es ist geplant, das Projekt im Rahmen eines Folgeantrags „ROBINIE“ fortzusetzen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

TSS-ConvNet for electrical impedance tomography image reconstruction,
Ayman A Ameen et al 2024 Physiol. Meas. 45 045006, DOI 10.1088/1361-6579/ad39c2

In Vorbereitung:

Generation of Neural Network Training Data to Reconstruct Two-phase Flows in EIT,
Nicolas Pechler, Achim Sack, & Thorsten Pöschel, Review of Scientific Instruments

Setup for data generation and AI reconstruction to measure flow regimes in cooling pipes, Nicolas Pechler, Achim Sack, & Thorsten Pöschel, Review of Scientific Instruments

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universität der Bundeswehr München – Institut für angewandte Mathematik und wissenschaftliches Rechnen (LRT-1)		Förderkennzeichen: 02 NUK 071
Vorhabensbezeichnung: NukSiFutur-Nachwuchsgruppe iCFD4NS: Innovative Algorithmen für strömungsmechanische Fragestellungen im Bereich der nuklearen Sicherheit		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2022 bis 30.06.2027	Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.835.805,00 EUR	Projektleiter: Dr.-Ing. Josef Haßlberger	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Die NukSiFutur-Nachwuchsforschungsgruppe iCFD4NS leistet einen Beitrag zur Vervollständigung der Analyseketten zur nuklearen Sicherheit. Die thematische Ausrichtung ist sowohl bedarfs- als auch zukunftsorientiert, d.h. die gewählten Anwendungen bzw. Phänomene beziehen sich auf neuartige Reaktorkonzepte, insbesondere SMR, ebenso wie auf aktuell im Betrieb befindliche große Leichtwasserreaktoren. Konkret geht es um die Verbesserung von CFD-Simulationen für Multiphysikprobleme mit ausgeprägter Mehrskaligkeit, d.h. im Allgemeinen turbulente, mehrphasige, nicht-isotherme und reaktive Strömungen. Dies erfolgt im Rahmen einer hierarchischen Vorgehensweise bei der Modellierung der diversen Strömungsphänomene und unter Einsatz zeitgemäßer innovativer Methoden (Höchstleistungsrechner, Künstliche Intelligenz). Gemäß der Verfügbarkeit von geeigneten Experimenten, erfolgt die abschließende Validierung der Simulationsmethoden anwendungsnah, wozu mit verschiedenen nationalen und internationalen Experten zusammengearbeitet wird.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Der Arbeitsplan besteht aus drei Themenkomplexen, jeweils bearbeitet von einem Doktoranden. Das erste Themengebiet (H₂/CO-Deflagration bzw. Explosion) umfasst die Ergänzung der UniBw-Datenbasis für Flammeninstabilitäten, die Auswertung der Datenbasis hinsichtlich modellierungsrelevanter Statistiken, die Revision bzw. Entwicklung neuer Modelle für die hydrodynamische Landau-Darrieus Instabilität und die thermo-diffusive Instabilität sowie die abschließende Validierung und Anwendung auf Basis der CFD-Software OpenFOAM. Das zweite Themengebiet (Wärmetransport in Flüssigmetallen und Salzschnmelzen) gliedert sich in die Auswertung einer Datenbasis für turbulenten Wärmetransport bei stark unterschiedlichen Prandtl-Zahlen, die Ableitung von klassischen und datengetriebenen Turbulenzschließungsmodellen sowie die abschließende Validierung und Anwendung mit OpenFOAM. Das dritte Themengebiet (Auswaschen radioaktiver Aerosole / Pool Scrubbing) umfasst Detailsimulationen an Einzelblasen, die Verbesserung der Partikelmodellierung im Kontext einer Euler-Lagrange Diskretisierung sowie anwendungsnahe Freisetzungs- bzw. Einspeisesimulationen.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

In Themengebiet 1 (H₂/CO-Deflagration bzw. Explosion) wurde schwerpunktmäßig, basierend auf der in AP 1.1 erstellten Datenbasis, die Modellierung intrinsischer Flammeninstabilitäten (hydrodynamische Landau-Darrieus Instabilität und thermodiffusive Flammeninstabilität) vorangetrieben. Der entwickelte Modellierungsansatz stützt sich auf die Stabilitätstheorie vorgemischter Flammen, welche durch die Wissenschaftsgemeinde vielfach erprobt und ständig weiterentwickelt wird. Ausgehend von sogenannten Dispersionsrelationen wird über das Verhältnis der Cutoff-Skalen auf die Überhöhung der Brenngeschwindigkeit aufgrund der Flammeninstabilitäten geschlossen. Den entscheidenden Einflussparameter hierfür stellt die effektive Lewis-Zahl dar, welche das Verhältnis der Speziesdiffusivität zur Temperaturdiffusivität charakterisiert. Die Validierung des vorgeschlagenen Modells zeigte eine gute Übereinstimmung mit den Direkten Numerischen Simulationen, welche als Referenz dienen. Die mathematischen Details der Modellierung und die Ergebnisse sind in u.a. Artikel zusammengefasst.

In Themengebiet 2 (Wärmetransport in Flüssigmetallen und Salzschnmelzen) wurde, als methodische Erweiterung zur vorangegangenen a-priori Analyse, am Aufbau der Simulationsumgebung für a-posteriori Analysen gearbeitet. Die betrachtete Konfiguration stellt eine T-Kreuzung aus zwei Rohren mit unterschiedlicher Temperatur dar. Hierfür stehen Vergleichssimulationen und experimentelle Daten zur Validierung zur Verfügung. Im Fokus des Interesses stehen niederfrequente Temperaturosillationen, welche für thermische Ermüdung in reaktortypischen Anwendungen eine kritische Rolle spielen. Dem Stand der Wissenschaft und Technik entsprechend, wurden erste Testrechnungen mit einem Wirbelviskositätsmodell zur Schließung der Impulsgleichung und einem Gradientenflussmodell zur Schließung des Skalarflusses durchgeführt. In Themengebiet 3 (Auswaschen radioaktiver Aerosole / Pool Scrubbing) wurde an der Verbesserung der Partikelmodellierung im Kontext der Lagrange-Diskretisierung gearbeitet. Neben den üblicherweise berücksichtigten Kräften wurden zwei Modelle aus der Literatur (Mei et al., 2022 und Sun & Sakai, 2015) zur Berücksichtigung der auf (radioaktive) Partikel wirkenden Kräfte aufgrund der Oberflächenspannung an der Grenzfläche beider Phasen implementiert. Zur Beurteilung der Interaktion der Partikel mit der i.A. turbulenten Trägerphase wurde eine Reihe bewährter als auch neuartiger Turbulenzmodelle implementiert.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im nachfolgenden Berichtszeitraum wird in Übereinstimmung mit dem Projektplan an den Arbeitspaketen AP 1.2, AP 1.3, AP 2.2 und AP 3.2 gearbeitet. Mit den in AP 1.2 erzeugten statistischen Kenngrößen wird in AP 1.3 weiterhin an der Qualifizierung von Modellen für Flammeninstabilitäten gearbeitet. Für eine umfängliche Modellierung ist neben einem Modell für die Überhöhung der Brenngeschwindigkeit pro Flammeneinheitsfläche auch ein Modell für die nicht-aufgelöste Flammenfaltung erforderlich. In AP 2.2 wird ein Vergleich von Wirbelviskositätsmodellen und regularisierten Skalenähnlichkeitsmodellen im Zentrum der Aktivitäten stehen. In AP 3.2 steht eine abschließende Beurteilung der Strategie zur Turbulenzmodellierung im gekoppelten Euler-Lagrange-Kontext noch aus. Dies beinhaltet auch die Überprüfung der Notwendigkeit einer Zweivegekopplung anstatt einer Einwegkopplung zwischen beiden Phasen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

V. Wehrmann, M. Klein, and J. Hasslberger. Direct Numerical Simulation and modeling of the flame propagation characteristics in lean premixed turbulent H₂/CO/air combustion. International Journal of Hydrogen Energy, 90:1206-1219, 2024.
doi:10.1016/j.ijhydene.2024.09.384

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universität Stuttgart, Keplerstraße 7, 70174 Stuttgart		Förderkennzeichen: 02 NUK 074A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt MISHA: Modellierung von Innovativen Micro Modular Reactors mit Kalium Heat Pipes mit der nuklearen Rechenkette der GRS, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2022 bis 31.08.2026		Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.350.038,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr.-Ing. Jörg Starflinger

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Die übergeordnete Zielsetzung des Vorhabens ist, die nukleare Rechenkette der GRS für Micro Modular Reactors (MMRs) zu erweitern, gegen experimentelle und analytische Ergebnisse zu validieren und anschließend ausgewählte Szenarien zu analysieren. Das IKE, die GRS sowie andere an dieser Thematik interessierte nationale/ internationale Organisationen werden damit in die Lage versetzt, diesen Reaktortyp sicherheitstechnisch zu bewerten bzw. unabhängig eigene Analysen durchzuführen und damit eigene Kompetenzen zu MMRs aufzubauen.

Die Arbeiten umfassen reaktorphysikalische und thermohydraulische Modellverbesserungen bzw. -erweiterungen an der GRS Rechenkette, insbesondere zu Kalium-gefüllte Heat Pipes, deren Validierung anhand von neuen Experimenten am IKE, die Simulation und Optimierung eines kompakten Joule-Kreislaufs zur Wärmeabfuhr und die exemplarische Anwendung für Sicherheitsanalysen mit einem integralen Rechenmodell. Das Vorhaben wird in Zusammenarbeit mit dem Projektpartner GRS-Garching (Teilprojekt B, FKZ 02NUK074B) durchgeführt.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

AP1: Neutronenphysikalische Arbeiten zur Sicherheitsbewertung von MMRs mit FENNECS (GRS)

AP2: Entwicklung, Implementierung und Validierung von ATHLET zur Simulation von MMR mit Flüssigmetall (hier speziell Kalium) gefüllten Heat Pipes (GRS)

AP3: Experimente an Kalium-gefüllten Heat Pipes zur Unterstützung der Modellentwicklung (IKE):

AP3.1 Design, Beschaffung, Fertigung der Wärmerohre, Aufbau des Versuchsstands;

AP3.2 In-betriebnahme und Testphase; AP3.3 Experimente und parallele Auswertung;

AP3.4 Datenanalyse, Ableitung einer Korrelation aus den Messdaten

AP4: Entwicklung, Implementierung und Validierung von Modellen zur Simulation des CO₂ und Luftkreislaufs (IKE, GRS):

AP4.1 Arbeitsmedien und konstitutive Gesetze; AP4.2 Modellierung der

Turbomaschine; AP4.3 Verbesserte Modellierung der Wärmeübertrager; AP4.4

Validierung; AP4.5 Joule-Kreisläufe mit den Arbeitsmedien CO₂ und Luft, AP4.6

Optimierung und Sensitivitätsanalysen

AP5: Spezifikation und Weiterentwicklung eines konsistenten MMR Modells (IKE, GRS):

AP5.1 Detaillierte Spezifikation der MMR-Referenzdaten, der Heat Pipes, der Joule-Kreisläufe und der zugehörigen Komponenten; AP5.2 MMR-Modelle; AP5.3 Integrale MMR-Rechenmodelle

AP6: Analyse und Bewertung ausgewählter Laständerungen, Transienten sowie Bestimmung des Risikopotenzials aus einem Transportunfall (GRS)

AP7: Querschnittsaufgaben, Dokumentation der Ergebnisse, Abschlussbericht (IKE, GRS)

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP3.1: Softwareerstellung in LabVIEW für Steuerung/Regelung des Versuchsstands und Messdatenaufnahme während der Versuchsdurchführung. Das implementierte Programm wurde erfolgreich mit entsprechenden elektrischen und messtechnischen Versuchsstandkomponenten (periphere Spannungsversorgung, Leistungsregler, Datenerfassungssystem, Messsensorik, Prozessthermostate etc.) getestet. Die experimentelle Versuchsdurchführung kann nun vollständig rechnergestützt erfolgen. Entwicklung einer adäquaten Einbaumethode von Netzstrukturen in die Wärmerohre und Herstellung eines 2 m langen innenbenetzten Glattrohrs unter Anwendung dieser Methode. Festlegung von 5 zu fertigenden prototypischen Rohrvarianten (Rohrlänge 2 m), i. E. Glattrohr (Thermosiphon) mit innenliegender Temperatursensorik, Glattrohr mit Netzstruktur/innenlieg. Temp.sens., Rohr mit Axialinnenrillen ohne/mit innenlieg. Temp.sens., Rohr mit Axialinnenrillen/Netzstruktur/innenlieg Temp.sens. Erarbeitung einer chemischen Kalium-Reinigungsprozedur (Entfernung Öl-/Oxidationsschicht aufgrund Kaliumlagerung). Der Messaufbau zur Bestimmung der Permeabilität von Netzstrukturen sowie entsprechende Beschaffungsmaßnahmen sind abgeschlossen,

AP4.2: Das implementierte Turbomaschinen-Modell wurde für das Arbeitsmedium Luft aus Literatur entnommenen Leistungskennfeldern erfolgreich getestet. Obwohl die Turbomaschine nicht unmittelbar für den designten Kreislauf eines Wärmerohr-gekühlten MMR dimensioniert ist, konnte nachgewiesen werden, dass das Leistungskennfeld-Modell für verschiedene Arbeitsfluide adaptiert werden kann.

AP4.5: Modellierung des Luft-Joule-Kreislaufs in MATLAB unter Berücksichtigung des Wärmerohr-Wärmetauschers. Die Berechnungsergebnisse mit modelliertem Wärmetauscher zeigen mit ansteigendem Druck-verhältnis eine Erhöhung der Kreislauffizienz. Entwicklung und Optimierung einer Regelungsarchitektur für Teillastbetrieb des sCO₂-Kreislaufs bestehend aus einer Regelung des Inventarvolumens anhand eines überkritischen Druckhaltesystems und einer Regelung der Kompressor- und Turbinen-Eintrittstemperatur. Für die Kompressor-Eintrittstemperaturregelung wurde eine Arbeitspunkt abhängige Parametersteuerung implementiert: die PI-Regelungsverstärkung wird in Abhängigkeit der Kreislaufleistung und der Lufttemperatur verändert. In diesem Zusammenhang wurde eine Methodik zur Berechnung der Arbeits-punkt abhängigen Parametersteuerung entwickelt.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP3.1: Endmontage von externem Kühlsystem, Versuchsstand-Sicherheitseinhausung sowie Halte-/ Stütz-strukturen in Sicherheitseinhausung. Endfertigung prototypischer, 2 m langer Rohrvarianten, Kaliumbefüllung, und Rohrverschluss bis dato gefertigter Wärmerohrvarianten. Beginn Fertigung prototypischer, langer Wärmerohre (Länge 4 m).

AP3.2: Inbetriebnahme Versuchsaufbau und erste orientierende Wärmerohrtests.

AP3.3: Beginn der Experimente mit prototypischem, 2 m langem Thermosiphon.

AP4.2: Weitere Untersuchung der Turbomaschine in Abhängigkeit der Verfügbarkeit geeigneter Leistungskennfelder, die enger an den realen Reaktorfall angepasst sind. Sollte dies nicht möglich sein, Skalierung und Anpassung des Leistungskennfelds für Reaktorkreislauf in Originalgröße.

AP4.3: Modellierung Rekuperator im Luft-Kreislauf gemäß neuestem Technikstand von Mikrogasturbinen-Rekuperatoren.

AP4.5: Weitere Untersuchungen zu Regelungsstrategien für Simulationen verschiedener Betriebszustände der Kreisläufe. Untersuchung/Bestimmung Regelungsverhalten für verschiedene Bedingungen (z. B. Anfahrvorgang, Teil-/Volllast). Übertragung der Methodik für Arbeitspunkt abhängige Parameterregelung auf andere Kreislaufregelgrößen. Darüber hinaus Implementierung und Tests fortschrittlicher Multiple-Input-Multiple-Output Regelungen, z. B. Modell-prädiktive Regelung, sowie Vergleiche bzgl. Leistungsfähigkeit und Implementierungsaufwand mit Arbeitspunkt abhängiger Parameterregelung. Nach Modellierung aller Kreislaufkomponenten Modellierung und Überprüfung Luft-Kreislauf in ATHLET.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Peiretti, M., Hofer, M., Buck, M., Meucci, R., & Starflinger, J. (2024, August). Optimization of Inventory Control Strategy for Part Load Operation in a sCO₂ Recuperated Brayton Cycle for a 5 MWth Heat Pipe Micro Modular Reactor. In International Conference on Nuclear Engineering (Vol. 88247, p. V004T04A025). American Society of Mechanical Engineers

Peiretti, M., Buck, M., & Starflinger, J. (2024, September). Preliminary Design and Optimization of the Heat Pipe Heat Exchanger (HPHX) for a 5 MWth Heat Pipe-Cooled Micro Modular Reactor. 33rd International Conference of Nuclear Energy for New Europe (NENE2024), Portorož, Slovenia

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Gesellschaft für Reaktorsicherheit, (GRS) gGmbH, Schwertnergasse 1, 50667 Köln		Förderkennzeichen: 02 NUK 074B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt MISHA: Modellierung von Innovativen Micro Modular Reaktoren mit Kalium Heat Pipes mit der nuklearen Rechenkette der GRS“		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2022 bis 31.08.2026		Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.185.208,91 EUR		Projektleiter: Fabian Weyermann

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Im Rahmen dieses Vorhabens soll eine gekoppelte Simulationsumgebung bestehend aus den Programmen ATHLET und FENNECS für die sicherheitstechnische Bewertung von Micro Modulen Reaktoren (MMRs) entwickelt und validiert werden. Die Arbeiten erfolgen dabei in Kooperation mit dem Institut für Kerntechnik der Universität Stuttgart (02NUK074A), das zum einen in einer experimentellen Kampagne Validierungsdaten erzeugen wird und sich zum anderen mit der Modellierung des Arbeitskreislaufes beschäftigen wird.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

- AP1: Neutronenphysikalische Arbeiten mit FENNECS: Mit Hilfe des GRS Code FENNECS soll ein Modell des Referenz-MMRs entwickelt und für gekoppelte Rechnung zusammen mit ATHLET vorbereitet werden.
- AP2: Entwicklung von ATHLET zur Simulation von Kalium-Heat Pipes: Aktuelle MMR-Konzepte verwenden metallische Heat Pipes zur Kühlung des Kerns. Ziel dieses APs ist es, den Thermohydraulik-Code ATHLET für die sicherheitstechnische Bewertung dieser Heat Pipes zu erweitern.
- AP4: Entwicklung, Implementierung und Validierung von Modellen zur Simulation des CO₂ und Luftkreislaufes: Dieses Arbeitspaket wird maßgeblich von dem Projektpartner IKE Stuttgart bearbeitet. Die GRS unterstützt dessen Arbeiten durch Support bei der Anwendung des GRS Thermohydraulik-Simulationsprogrammes ATHLET.
- AP5: Spezifikation und Weiterentwicklung eines konsistenten MMR-Modells: Basierend auf den Arbeiten aus AP1, AP2 und AP4 wird schrittweise ein komplettes Simulationsmodell des Referenz-MMRs aufgebaut.
- AP6: Analyse und Bewertung ausgewählter Laständerungen, Transienten sowie Bestimmung des Risikopotenzials aus einem Transportunfall: In diesem AP werden die gekoppelten und qualifizierten Datensätze des Referenz-MMRs aus AP5 für Sicherheitsanalysen genutzt. Weiterhin wird für einen Transportunfall eine vereinfachte Abschätzung eines Freisetzungsterms vorgenommen. Auf dieser Basis wird das Sicherheitskonzept des Referenz-MMRs bewertet und die Übertragbarkeit auf andere Konzepte eingeschätzt

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum erfolgten Arbeiten in den Arbeitspaketen 1.2-1.5, 2.3, 2.5 und 5.2.

- AP1.2: Das FENNECS Modell, das zuvor in allen Konfigurationen unterkritisch war, wurde stark überarbeitet (verbessertes Rechengitter, genauere Modellierung der Control Drums). Das Modell liefert nun höhere Reaktivitäten und erreicht kritische Zustände.
- AP1.3: Die SPH-Methode wurde verwendet, um die Wirkungsquerschnitte der Control Drums zu verbessern. Hierzu wurden vereinfachte Datensätze in FENNECS und Serpent erstellt, in denen Absorberanordnungen komplett von Brennstoff umgeben sind.
- AP1.4: Ein Vergleich zwischen Serpent- und FENNECS-Ergebnissen mit vorhandenen Reaktivitätswerten findet kontinuierlich statt.
- AP1.5: Mit dem Polygon Meshing ist PEMTY in der Lage, bis zu einem gewissen Grad beliebige Geometrien abzubilden, solange die Auflösung nicht zu fein ist.
- AP2.3: Modelle für die Berechnung relevanter Phänomene wurden implementiert oder angepasst: Zwischenphasenreibung für horizontale Pools, „Water Level Force“ für horizontale Heat Pipes, Wärmeleitfähigkeit der Dochtstruktur, Materialeigenschaften von Inconel 600.
- AP2.5: Nachrechnungen von zwei Untersuchungen aus der Literatur wurden durchgeführt (Analytische Untersuchung eines Heat Pipe des INL-Referenzreaktors und Messdaten einer horizontalen mit Kalium gefüllten Heat Pipe).
- AP5.2 In den bestehenden ATHLET SPR-Datensatz wurde ein Punktkinetik-Modell auf Basis der Serpent-Ergebnissen eingebaut. Rechnungen eines Betriebszustands reproduzieren veröffentlichte Brennstoff- und Monolithtemperaturen.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1.1 Anpassung des Serpent Modells an das verfeinerte FENNECS Modell.
- AP1.2 Berücksichtigung der Diskontinuität an den Kernsegmenten und Ermöglichung einer radialen Unterteilung des Kerns.
- AP2.3:
 - Modellierung für vertikale und geneigte Heat Pipes abschließen
 - Initialisierungsrechnung von Heat Pipes im Betrieb (mit Wärmeübertragung)
 - Modellierung und Untersuchung aller relevanter Leistungslimitationen.
- AP2.5:
 - Mögliche Nachrechnung weitere Testfälle aus der Literatur
 - Validierung auf Basis der geplanten Experimente am IKE Stuttgart
- AP5.2:
 - Modellierung des thermischen Einflusses weitere Komponenten
 - Koppelung von ATHLET zu FENNECS

Geplante Veröffentlichungen:

- Vortrag am KTG Fachtag „Das Heatpipe, der Mikroreaktor und der Weltraum“
- Beiträge aus AP1 und AP2 bei NURETH-21 im September 2025.

5. Berichte, Veröffentlichungen

- “Current development of the thermal hydraulic code AC²/ATHLET for the high-temperature heat pipe simulation”, D. Eckert, F. Weyermann, J. Starflinger, Joint 22nd IHPC and 16th IHPS, Thailand, November 2024

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universität Stuttgart Keplerstr. 7, 70174 Stuttgart	Förderkennzeichen: 02 NUK 078A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt InnoPhase: Innovative Methoden der KI zur Beschreibung hochkomplexer Vorgänge in der späten Unfallphase, Teilprojekt A	
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit	
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.02.2027	Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.377.344,00EUR	Projektleiter: Starflinger, Prof. Dr.-Ing. Jörg

1. Vorhabensziel / Bezug zu anderen Vorhaben

Übergeordnetes Ziel des Verbundvorhabens sind die Entwicklung und der Einsatz von Machine Learning (ML)-Modellen zur Simulation von Phänomenen der späten Unfallphase in einem Kernreaktor. Für die Abschätzung der Wirksamkeit von Maßnahmen zur Kühlung von Schüttbetten sind numerische Simulationen unabdingbar. Die in der Spätphase ablaufenden mehrphasigen Prozesse sind hoch komplex und können realitätsnah nur mit großem Aufwand simuliert werden. Im Vorhaben sollen zur Verkürzung der Rechenzeit schnelllaufende ML-Modelle auf Basis von „Physics-informed Neural Networks“ entwickelt werden, welche dann über ein geeignetes Kopplungskonzept in das etablierte Programmsystem AC² integriert werden. Dazu sind mittels Simulationen eines validierten Detailcodes (COCOMO-3D) sowie ergänzenden experimentellen Arbeiten umfangreiche Daten bereitzustellen, anhand derer die KI (künstliche Intelligenz)-Modelle mittels geeigneter ML-Methoden trainiert und validiert werden. Die Anwendbarkeit der entwickelten Modelle soll anhand von Unsicherheitsanalysen und Validierungsstudien mit AC² demonstriert werden. Das Projekt ist ein Verbundprojekt zwischen der Universität Stuttgart und der Ruhr-Universität Bochum (RUB).

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

- AP 1: Literaturrecherche (alle Verbundpartner)
- AP 2: Experimentelle Untersuchungen zur Kühlbarkeit von Schüttbetten
- AP 3: Entwicklung schnelllaufender KI-Modelle für die Simulation der späten Störfallphase
 - AP 3.1: Quenchen von Schüttbetten
 - AP 3.2: Langfristige Kühlbarkeit von wassergesättigten Partikelschüttungen (siehe Bericht Bochum)
- AP 4: Erweiterung der AC² Modellbasis zur Simulation von Ex-Vessel Schüttbetten (siehe Bericht Bochum)
- AP 5: Physik-informierte Neuronale Netze für Reaktorsicherheit
- AP 6: Querschnittsaufgaben und Projektcontrolling (alle Verbundpartner)

3. Durchgeführte Arbeiten und erzielte Ergebnisse

AP1: Die Literaturrecherche AP1 ist abgeschlossen.

AP2: Die FLOAT-Versuchsanlage wurde auf undichte Stellen überprüft, wobei kein Leck gefunden wurden. Ein Überhitzungsschutz wurde installiert und programmiert. Dieser verhindert Schmelzen im Schüttbett und der Graphitdichtungen. Die Kamerasoftware wurde installiert und funktioniert einwandfrei. Es wurden Testexperimente durchgeführt, um die Lichtverhältnisse zu prüfen und sicherzustellen, dass die Kameras ordnungsgemäß funktionieren. Aufgrund der festgestellten unzureichenden Beleuchtung in der Anlage wurden zusätzliche Lampen bestellt. Außerdem wird daran gearbeitet, die Reflexionen auf dem Glasprüfstand in den aufgenommenen Bildern zu verringern und die Erkennung von Strömungsformen im Randbereich zu verbessern.

AP3.1: Die Datenbank der generischen 2D-COCOMO-Simulationen des Schüttbettes wurde auf über 7000 Datenpunkte in einem breiten Spektrum einheitlicher Ausgangsparameter erweitert. Insgesamt wurden ca. 5000 Szenarien mit erfolgreicher Kühlung, 1000 Szenarien mit unzureichender Kühlung (Schmelzen) und 1000 ungekühlte Szenarien erstellt. Die Daten wurden analysiert, um die Korrelationskoeffizienten zwischen der maximalen Quenchzeit und den folgenden Simulationsparametern zu bestimmen: Systemdruck, Verhältnis der Masse des Brennstoffs und des verdrängten Strukturmaterials, Porosität, Partikeldurchmesser, Winkel des Schüttbettes, Radius der flachen Oberseite des Schüttbettes, Starttemperatur und Verhältnis der Zerfallsleistung zur thermischen Leistung im Nennbetrieb. Diese Werte wurden aus mit früheren Arbeiten entnommen. Es besteht eine durchweg gute Übereinstimmung zwischen den KI-Werten und den Experimenten. Außerdem wurden verschiedene ML-Modelle angewandt, um das Endergebnis der Simulation (gekühlt oder geschmolzen) vorherzusagen. Das Modell mit der besten Vorhersagequalität war die ML-Methode „Voting Classifier“ mit einer Genauigkeit von 99,4%. Weitere Modelle zur Vorhersage der maximalen Quenchzeit werden derzeit optimiert. Ein Masterstudent beschäftigt sich mit der KI-Simulation der Kühlbarkeit nicht-homogener Schüttbetten.

AP5: Abschluss der vorherigen Arbeit an der Benchmark für Active Learning von partiellen Differentialgleichungen (PDE) und Einreichung bei der Konferenz ICLR. Bachelorarbeit zur Untersuchung von „Query Synthesis“ für PDEs und Studienprojekt zu neuartigen ML-Modellen gestartet.

AP 6: Vorträge beim IKE-PSS Promovierenden-Seminar (Bad Kreuznach, 15.-18. Juli 2024), Vortrag und Poster bei NENE-Konferenz (09.-12. Sept. 2024), Netzbildung bei der Nachwuchstagung der KTG (9.-11. Okt. 2024), Interner Innophase Doktorandenaustausch (PSS-IKE-KI) über ML-Methoden (25.-27. Nov. 2024).

4. Geplante Weiterarbeiten

AP2: Der Plan für die nächsten sechs Monate beinhaltet die Durchführung von Experimenten mit unterschiedlichen Temperaturen im Schüttbett und die Aufnahme zahlreicher Bilder während dieser Experimente. Die Bilder werden ausgewertet, um Zweiphasenströmungen zu identifizieren, und es wird ein Trainingsdatensatz für die Entwicklung eines maschinellen Lernmodells erstellt.

AP3.1: In den nächsten sechs Monaten werden die aktuellen Modelle optimiert und 2D-Quenchfronten sowie Zeitreihenvorhersagen der Temperaturen berechnet. Außerdem sollen 3D-Bettsimulationen auf internen und externen Rechenressourcen durchgeführt werden.

AP5: Unter Untersuchung des Effekts des Active Learning auf die Dateneffizienz beim Finetuning von Foundation Models

5. Berichte und Veröffentlichungen

Poster und Veröffentlichung von Frau Joshi-Thompson (NENE, Portoroz, Slowenien, 9.-12. Sept 2024. Poster und Veröffentlichung von Herrn Musekamp (NeurIPS D3S3 Workshop, 14.12.24 und ICLR 2025).

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Ruhr-Universität Bochum (RUB), Universitätsstr. 150, 44801 Bochum	Förderkennzeichen: 02 NUK 078B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt InnoPhase: Innovative Methoden der KI zur Beschreibung hochkomplexer Vorgänge in der späten Unfallphase, Teilprojekt B	
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit	
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.02.2027	Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 883.771,00 EUR	Projektleiter: Koch, Prof. Dr.-Ing. Marco K.

1. Vorhabensziel / Bezug zu anderen Vorhaben

Übergeordnetes Ziel des Verbundvorhabens sind die Entwicklung und der Einsatz von Machine Learning (ML)-Modellen zur Simulation von Phänomenen der späten Unfallphase in einem Kernreaktor. Für die Abschätzung der Wirksamkeit von Maßnahmen zur Kühlung von Schüttbetten sind numerische Simulationen unabdingbar. Die in der Spätphase ablaufenden mehrphasigen Prozesse sind hoch komplex und können realitätsnah nur mit großem Aufwand simuliert werden. Im Vorhaben sollen zur Verkürzung der Rechenzeit schnelllaufende ML-Modelle auf Basis von künstlichen neuronalen Netzen entwickelt werden, welche dann über ein geeignetes Kopplungskonzept in das etablierte Programmsystem AC² integriert werden. Dazu sind mittels Simulationen eines validierten Detailcodes (COCOMO-3D) sowie ergänzenden experimentellen Arbeiten umfangreiche Daten bereitzustellen, anhand derer die KI (künstliche Intelligenz)-Modelle mittels geeigneter ML-Methoden trainiert und validiert werden. Die Anwendbarkeit der entwickelten Modelle soll anhand von Unsicherheitsanalysen und Validierungsstudien mit AC² demonstriert werden. Das Projekt ist ein Verbundprojekt zwischen der Universität Stuttgart und der Ruhr-Universität Bochum (RUB).

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

- AP 1: Literaturrecherche (alle Verbundpartner)
- AP 2: Experimentelle Untersuchungen zur Kühlbarkeit von Schüttbetten (siehe Bericht Stuttgart)
- AP 3: Entwicklung schnelllaufender KI-Modelle für die Simulation der späten Störfallphase
 - AP 3.1: Quenchen von Schüttbetten (siehe Bericht Stuttgart)
 - AP 3.2: Langfristige Kühlbarkeit von wassergesättigten Partikelschüttungen
- AP 4: Erweiterung der AC² Modellbasis zur Simulation von Ex-Vessel Schüttbetten
- AP 5: Physik-informierte Neuronale Netze für Reaktorsicherheit (siehe Bericht Stuttgart)
- AP 6: Querschnittsaufgaben und Projektcontrolling (alle Verbundpartner)

3. Durchgeführte Arbeiten und erzielte Ergebnisse

- AP 3.2: An den bisher entwickelten ML-Modellen wurden einige Modifikationen durchgeführt. So wurde als Ausgabewert die Dryout-Wärmeleistung ausgewählt und mit guter Näherung vorhergesagt. Außerdem wurde damit begonnen das mehrschichtige künstliche neuronale Netz und das Netz in Kombination mit der Fourier-Reihe dahingehend zu modifizieren, dass sie sowohl eine Klassifikation als auch eine Regression durchführen können. Die beiden Modelle prognostizieren im ersten Schritt, ob bei der gewünschten Schüttbettkonfiguration überhaupt ein Dryout entstehen wird und im zweiten Schritt, zu welchem Zeitpunkt das geschieht. Die Ergebnisse bei der Klassifikation sind zufriedenstellend, bei der Prognose über den Zeitpunkt gibt es noch Verbesserungspotential. Außerdem wurde zu Vergleichszwecken ein ML-Algorithmus mit einer Gaußschen Regression erstellt und getestet. Anhand dessen wurde festgestellt, dass die aktuellen Trainings- und Testdaten auch von einem vergleichsweise einfachen Algorithmus in guter Näherung vorhergesagt werden können.
- AP4: Unter anderem durch den Abgleich mit Experimentdaten aus der Literatur wurde eine Überarbeitung der Trainingsdaten erforderlich, um einen größeren Bereich an Experimentdaten abzubilden. Dazu wurde der Parameterbereich der Inputdaten überarbeitet und ein neuer Eingabedatensatz entwickelt. Für die Abbildung eines Ex-Vessel-Schüttbetts ist die Verwendung von COCOSYS erforderlich. Im Rahmen einer tiefergehenden Modellanalyse wurde die Einbindung des PSS Inhouse-Modells DEMON in COCOSYS durch den Codeentwickler GRS untersucht. Für die Schnittstellenentwicklung Ex-Vessel wird der Ansatz eines erweiternden Modells verfolgt. Die Verwendung der codeinternen Hooks eignet sich eher im In-Vessel-Bereich.
- AP 6: Teilnahme von zwei Mitarbeiterinnen am Doktorandenseminar in Bad-Kreuznach, Teilnahme von einer Mitarbeiterin an der Summer School *AI for Nuclear* in Halden (Norwegen), Organisation des und Teilnahme von zwei Mitarbeiterinnen am Doktorandenkolleg in Bochum mit den Projektmitarbeitern von IKE und MLS.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP 3.2: Die bisherigen Modellansätze sollen mit neuen Trainingsdaten weiter modifiziert und erweitert werden. Außerdem sollen zusätzliche Typen von künstlichen neuronalen Netzen, die im Zuge der Recherche und der Entwicklung der initialen Netze identifiziert wurden, auf ihre Anwendbarkeit geprüft werden.
- AP 4: Die neu erzeugten Trainingsdaten werden mit Experimentdaten auf Plausibilität geprüft. Eine erste Schnittstelle zwischen dem Systemcode AC² und dem Machine Learning Modell wird im Bereich von COCOSYS als Modellerweiterung weiterverfolgt.
- AP 6: Teilnahme von zwei Mitarbeiterinnen an der KERNthemen 2025 in Dresden.

5. Berichte und Veröffentlichungen

Keine in diesem Zeitraum.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Becker Technologies GmbH, Neckarstraße 12-14, 65239 Hochheim am Main		Förderkennzeichen: 02 NUK 092
Vorhabensbezeichnung: Erweiterung der THAI-Versuchsanlage als SMR-Integral-Anlage		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.05.2024 bis 30.06.2025		Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 3.000.000,00 EUR		Projektleiter: Dr. M. Freitag

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Projekt sieht die Erweiterung der THAI-Versuchsanlage hin zu einer SMR-Integralanlage vor. Die Anlage soll dazu beitragen experimentelle Daten und Erkenntnisse zu passiven Sicherheitssystemen bei bestehenden und zukünftigen Reaktorkonzepten, wie z. B. Druckwasserreaktoren (DWR), Siedewasserreaktoren (SWR) sowie Small Modular Reaktoren (SMR) bereitzustellen. Diese Daten werden für die Validierung und Weiterentwicklung von Rechenmodellen, schnell-laufender Systemcodes, sogenannter Lumped Parameter Codes (LP) und Computational Fluid Dynamics-Codes (CFD) benötigt, dienen aber in gleichem Maße auch dem Erkenntnisgewinn und der Bewertung hinsichtlich der Stör- und Unfallsicherheit solcher Systeme. Die erweiterte SMR-Versuchsanlage ermöglicht die sicherheitstechnische Bewertung von Forschungs- und Leistungsreaktoren und dient im gleichen Maße auch der Kompetenz- und Nachwuchsentwicklung im Bereich der nuklearen Sicherheit. Das Vorhaben umfasst die Planung, Vorbereitung und die Umsetzung der Erweiterung der THAI-Versuchsanlage und die Koordination der hierfür notwendigen externen Arbeiten. Es beinhaltet die Errichtung des zugehörigen Wasserbeckens (Pool mit ca. 500 m³ Volumen) und die Installation des für Vakuum und bis 64 bar ausgelegten Druckbehälters, der als zentraler Versuchs- und Anlagenbehälter für die DWR/SMR-relevanten Versuche dienen wird. Zur experimentellen Nutzung wird eine komplexe Infrastruktur speziell für diesen Versuchsbehälter errichtet, bestehend aus speziell angepasster Sensorik und Messtechnik, deren elektrischer Versorgung und Verkabelung, als auch der zugehörigen, notwendigen Datenerfassung. Zur zukünftigen Versuchsdurchführung im Rahmen der Reaktorsicherheitsforschung ist eine den Betriebsbedingungen angepasste Medieninfrastruktur bereitzustellen und an THAI-Erweiterung anzuschließen. Die Durchführung der Arbeiten soll in 2025 abgeschlossen sein.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

- AP1 Anlagenerweiterung SMR-Integralanlage
 - 1.1 Wasserbecken der SMR-Integralanlage
 - 1.2 Druckbehälter der SMR-Integralanlage
 - 1.3 Messtechnik

- AP2 Infrastruktur-Erweiterung
 - 2.1 Elektrische Versorgung und Netzwerktechnik
 - 2.2 Kranbahn
 - 2.3 Medienversorgung
 - 2.4 Keimfreiheit der Wasservorlage
 - 2.5 Lüftung und Klimatisierung

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1 Anlagenerweiterung SMR-Integralanlage

Zur Abtragung der statischen Poollasten, die vom Pool auf das Anlagengebäude wirken, wurde die Poolbauweise in der Planung angepasst: Anstelle eines vollständig unterirdischen Pools wird die Konstruktion jetzt hälftig oberirdisch realisiert. Neben der Kostenoptimierung bringt diese Konstruktion funktionale Vorteile für den Versuchsbetrieb mit sich. Die Änderungen führen zu keinerlei Einschränkungen für die potentiellen Versuchsmöglichkeiten gegenüber der ursprünglichen Ausführung. Um den Pool wurde eine Spundwand in das Erdreich eingelassen und die Wasserhaltung zur Absenkung des Grundwassers im Poolbereich installiert. Zur Erstellung des unterirdischen Poolbereichs wurden Bohrpfehlwände eingelassen und fertiggestellt, die statische Standsicherheit ist geprüft und gegeben, die Weiterarbeiten erfolgen im Januar 2025.

Die Materialbeschaffung, die Fertigung der Halbzeuge und der Bau des Behälters ist abgeschlossen. Zurzeit noch ausstehend sind die Schweißnahtprüfung und die Prüfung vor Inbetriebnahme sowie die Anlieferung und Aufstellung am neuen Standort der THAI-Anlage. Spezielle Bodenverankerungssysteme sind bereits in der Fundamentbewehrung des Pools eingelassen.

Die Messtechnik für die neue SMR-Anlage wurde in ihren Komponenten vollständig beschafft, bestehend aus Datenerfassungssystem und Messewertwandler der Fa. Delphin, Thermoelemente zur Messung der Wand- und Gastemperaturen, Drucksensoren und Manometer für den neuen 64 bar Behälter. Sowie Kabeltrassen und Leistungselektronik der Anlage.

AP2 Infrastruktur-Erweiterung

Die Kranbahn wurde zusammen mit der Gebäudestatik freigegeben und für die neue Anlage beschafft, 10 t Hublast ausgeführt als Doppelbalkenkransystem. Die Reduzierung der Pooltiefe führte zu einer besseren Höhennutzung und erlaubt die Nutzung kleinerer Seilzugtrommeln.

Die Zugänglichkeit zum Pool wird mittels eines speziellen Leitersystems ermöglicht. Das System wurde beschafft nachdem es dem umgeplanten Pool angepasst wurde. Das System ermöglicht die Absturzsicherung mittels Becken- oder Brustgurtsystemen.

Der Dampfkessel mit einer Druckklasse von 24 bar und einem möglichen Massenstrom bis 500 kg/h wurde beschafft und am neuen Standort angeliefert, inklusive Wasseraufbereitung. Leistungselektronik, Schaltschränken und Anschluss an die Messdatenerfassung mittels Modbussystem wurden bereitgestellt. Die relevanten Komponenten für die Lüftungsanlage und die Luftumwälzung im Pool wurden beschafft und stehen am neuen Standort bereit.

Zur Rezirkulation des Wassers und für die Keimfreiheit wurde ein großes selbstansaugendes Pumpensystem beschafft. Die Keimfreiheit wird mittels UV-Lampen im Rezirkulationsbetrieb sichergestellt. Das System ist in der Lage den Pool innerhalb von 6 h komplett umzuwälzen und dient auch zur Reinigung des Poolwassers von Verunreinigungen, wie z.B. Seedingpartikel. Der Tauchroboter zur Durchführung von PIV-Aufnahmen der Fa. ILA wurde an die neuen Poolgegebenheiten angepasst und beschafft.

4. Geplante Weiterarbeiten

- Arbeiten am Wasserbecken bis zur Abdichtung des Wasserbeckens
- Aufstellung des SMR-Behälters in Hochheim am Main
- Aufstellung des Dampfkessels und der Lüftungsanlagen und Integration in die THAI-Datenerfassungssysteme der neuen SMR-Integralanlage
- Infrastruktur- und Messtechnik-erweiterung, Druckluft, Dampfeinspeiseverrohrung, Abwassersysteme, Abnahme des Gesamtsystems

5. Berichte, Veröffentlichungen

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Helmholtz-Zentrum Dresden - Rossendorf		Förderkennzeichen: 02 NUK 093A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt MOWAKOND: Code-Entwicklungen für eine verbesserte Modellierung von Wärmeabfuhrsystemen mit Kondensationsvorgängen, Teilprojekt A: CFD-basierte Simulation des Wärmedurchgangs für Film- und Wellenströmungen unter Präsenz von nichtkondensierbaren Gasen		
Zuordnung zu den FuE-Feldern des Förderprogramms: Nukleare Sicherheitsforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2024 bis 28.02.2028		Berichtszeitraum: 01.09.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 493.803,00 EUR		Projektleiter: Dirk Lucas

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Ziel des Gesamtvorhabens ist es, Modellierungskonzepte und Einzelmodelle zur Berechnung der Wärmeübertragung und Zweiphasenströmung in Dampferzeugern und Notkondensatoren für CFD-Codes (hier OpenFOAM) und Systemcodes (hier AC2/ATHLET) bereitzustellen, um eine zuverlässige Vorhersage der Wärmeübertragungsleistung in Störfällen zu ermöglichen.

Die Berechnung lokalen Strömungsmorphologie und des Wärmedurchgangs erfordert Zweifluid-Ansätze, die rein statistisch behandelte Grenzflächen (für Blasen und Tropfen) mit in der Simulation aufgelösten großen Grenzflächen verbinden. Dafür wird im Rahmen des Vorhabens das OpenFOAM-MultiMorph-Konzept des HZDR weiterentwickelt. Schwerpunkt der Arbeiten am HZDR sind die Modellierung von Wandfilmen mit Phasenübergang unter Berücksichtigung nichtkondensierbarer Gase in MultiMorph. Auf der Basis von numerischen Simulationen können Modelle für Strömungsform und Wärmeübergang für ATHLET mit Hilfe von verbesserten Korrelationen abgeleitet werden.

Das Vorhaben ist grundlagenorientiert. Für die nukleare Sicherheitsforschung leistet es Beiträge für die Modellierung der Wärmeübertragungsleistung von Dampferzeugern in existierenden DWR, vor allem aber für Notkondensatoren zur passiven Nachzerfallswärmeabfuhr in GenIII+ Systemen sowie von kompakten Wärmeübertragern in Small Modular Reactors (SMR) mit komplexen Geometrien.

Das Vorhaben baut auf den Ergebnissen des Vorhabens PANAS, Förderkennzeichen 02NUK041, auf. Die Ergebnisse des Vorhabens fließen unmittelbar in das OpenFOAM-Repositorium NUSAR-RCS ein, welches vom HZDR im Rahmen des Vorhabens OpenFOAM_RCS, Förderkennzeichen 1501658, gewartet wird.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Die Arbeiten werden in 5 Arbeitspaketen umgesetzt:

1. CFD-Modellierung und Simulation der Dynamik des Wandfilms

Schwerpunkt dieses Arbeitspakets ist es ein zweidimensionales Filmmmodell für sehr dünne Wandfilme mit einem dreidimensionalen Modell für dicker Filme zu kombinieren, um sich entwickelnde Filmströmungen simulieren zu können.

2. Implementierung von CFD-Modellen zur direkten Kontaktkondensation

Die in PANAS für CFX entwickelten Modellansätze werden in OpenFOAM übertragen und verallgemeinert.

3. Implementierung von CFD-Modellen zur sekundärseitigen Wärmeübertragung

In diesem Arbeitspaket werden Modelle für das Wandsieden auf der Sekundärseite implementiert und validiert.

4. Berücksichtigung von nichtkondensierbaren Gasen in der CFD-Simulation

Nichtkondensierbare Gase haben einen wesentlichen Einfluss auf die Kondensationsraten. Entsprechende Modelle werden bewertet und implementiert.

5. Validierung der Einzelmodelle sowie des Gesamtmodells

Das Zusammenspiel der in den Arbeitspaketen 1. bis 4. implementierten Modelle wird an Hand experimenteller Daten aus dem PANAS-Vorhaben und aus der Literatur validiert.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Die 1,5 Monate, in denen die Doktorandin an dem Vorhaben arbeitet, dienen vor allem der Einarbeitung in OpenFOAM und die Filmmodellierung. Ergebnisse liegen daher noch nicht vor.

4. Geplante Weiterarbeiten

Gemäß dem Zeitplan in der Vorhabenbeschreibung werden sich die Arbeiten zunächst auf die Dynamik des Wandfilms konzentrieren. Hier muss insbesondere das in OpenFOAM existierende Wandfilmmodell angepasst und mit in der Simulation aufgelösten (dickeren) Wandfilmen verknüpft werden. Anschließend werden bekannte Korrelationen für die Verknüpfung mit statistisch modellierten (dispersen) Morphologien untersucht.

5. Berichte, Veröffentlichungen

keine

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Technische Hochschule Deggendorf,		Förderkennzeichen: 02 NUK 093B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt MOWAKOND: Code- Entwicklung für eine verbesserte Modellierung von Wärmeabfuhrsystemen mit Kondensationsvorgängen, Teilproject B		
Zuordnung zu den FuE-Feldern des Förderprogramms: Nukleare Sicherheitsforschung BMBF		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2024 bis 29.02.2028		Berichtszeitraum: 01.09.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 361.450,00 EUR		Projektleiter: Giuseppe Bonfigli

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Die Berechnung des Wärmeübertrages ist essentiell, um Sicherheitssysteme für Kernkraftwerke auszulegen, bzw. deren Leistungsfähigkeit zu analysieren. Es gibt eine Vielzahl an Veröffentlichungen, die klar ausweisen, dass State of the Art Wärmeübertragungsmodelle nicht geeignet sind, um den Wärmeübertrag in Systemen zu bewerten die mit geringen Antriebskräften das Arbeitsmedium im System bewegen. Das ist vor allem bei passiven Systemen, die im Naturumlauf betrieben werden, der Fall. Um trotz der geringen Antriebskräfte genügend große Wärmemengen abführen zu können werden in solchen Systemen vor allem Wärmeübertragungs- Mechanismen mit Phasenübergang genutzt. Im Vorliegenden Projekt wird der Kondensations-Wärmeübertrag untersucht mit dem Ziel verbesserte Wärmeübertragungsmodelle zu entwickeln, die dann in System-Codes wie z.B. ATHELT genutzt werden können. Ähnlich zu passiven Systemen ist der Sachverhalt bei Wärmeübertragung mit Gegenströmung. Hier sei als Beispiel die Kondensation in Dampferzeugern bei einem Leck Störfall untersucht. In solchen Reflux- Condensers wird Dampf kondensiert und das Kondensat gegen die Dampfströmung wieder in den Reaktordruckbehälter zurückgeführt. Eine weiter große Herausforderung für die Wärmeübergangsmodellierung stellen nicht kondensierbare Gase dar. Diese können z.B. durch ein Leck in das System eindringen werden oder strahlungsbedingt durch Radiolyse entstehen.

Im Rahmen des Teilprojektes B wird die CFD Modellierung in einer Ringströmung untersucht. Diese Modellierung wird m Rahmen des Teilprojekte B auf hohe Strömungsgeschwindigkeiten erweitert. Hier werden zunehmen Tropen aus dem Kondensat-Film gelöst, so dass sich die Wärmeübergang durch „direkte Kondensation“ verstärkt. Darüber hinaus werden auch komplexe Geometrien, sowie der schon erwähnte Gegenstrom-Effekt in die Berechnungen mit einbezogen. Abschließend wird dann noch der Einfluss nicht kondensierbarer Gase berücksichtigt

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Der Titel des Teilprojektes B ist: CFD-basierte Simulation der Kondensation bei Kondensat-Rückfluss sowie der komplexen Strömung in der Eintrittskammer. Die Idee, die dahinter steckt, ist es die im Teilprojekt A entwickelte CFD- Modellierung auf komplexe Geometrien und Gegenströmungen zu erweitern, sowie den Einfluss von nicht kompensierbaren Gasen auf den Wärmeübertrag zu berücksichtigen. Das beinhaltet auch den Einfluss von komplexeren Strömungsformen. Als Beispiel sei hier die Ablösung von Flüssigkeitsblasen aus Filmströmungen erwähnt. Diese verstärken durch direkte Kondensation den Wärmeübertrag. Um solche Phänomene in die Berechnung zu integren und das Berechnungsmodell zu validieren ist das Teilprojekt B in vier Arbeitspakete untergliedert:

- Arbeitspaket 2.1: Modellierung des Übergangs von einer welligen Filmströmung zu einer Strömung mit komplexen Geometrien der kontinuierlichen Phasen und einer Wechselwirkung mit Tropfen und Gasblasen
- Arbeitspakete 2.2: Aufbereitung der Daten aus TOPFLOW-Experimenten
- Arbeitspaket 2.3: Validierung des in AP2.1 erstellten Modellpakets
- Arbeitspaket 2.4: Validierung des Gesamtmodells mit Phasenübergang

4. Geplante Weiterarbeiten

Der Doktorand wird zu 1.3. 2025 seine Tätigkeit aufnehmen. Wir werden die Einarbeitung beschleunigen und ihm weitere Ressourcen zur Unterstützung bereitstellen, so dass wir möglichst schnelle die verlorene Zeit wieder aufholen können-

5. Berichte, Veröffentlichungen

keine

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Gesellschaft für Reaktorsicherheit, (GRS) gGmbH, Schwertnergasse 1, 50667 Köln		Förderkennzeichen: 02 NUK 093C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt MOWAKOND: Code-Entwicklungen für eine verbesserte Modellierung von Wärmeabfuhrsystemen mit Kondensationsvorgängen“		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2024 bis 29.02.2028	Berichtszeitraum: 01.09.2024 bis 31.12.2024	
Gesamtkosten des Vorhabens: 387.270,00 EUR	Projektleiter: Andreas Wielenberg	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Ziel des Vorhabens ist es, Modellierungskonzepte und Einzelmodelle zur Berechnung der Wärmeübertragung und Zweiphasenströmung in Dampferzeugern und Notkondensatoren für CFD-Codes (hier: OpenFOAM) und Systemcodes (hier: AC²/ATHLET) bereitzustellen, um eine zuverlässige Vorhersage der Wärmeübertragungsleistung bei Betrieb und in Störfällen zu ermöglichen. Hintergrund des Vorhabens sind bestehende Defizite der Modellierung des Wärmeübertragungsverhaltens von Wärmeabfuhrsystemen und Notkühlkomponenten, insbesondere wenn keine aktive Regelung des Systemverhaltens vorgesehen ist, so dass Simulationscodes genaue Vorhersagen treffen müssen. Besonders herausfordernd ist hierbei die modellmäßige Berücksichtigung der sich über die Kondensation entwickelnden Zweiphasenströmungen, etwa durch Ausprägung kritischer Strömungsformen bei Kondensatrückfluss (Reflux-Condenser), daraus insbesondere bei Naturkonvektion entstehende Strömungsinstabilitäten, der Übergang von Ring- zu Pfropfenströmungen durch Wachstum des ablaufenden Kondensatfilms, das Zusammenspiel von Wandkondensation und Kontaktkondensation sowie die Vermischung von nichtkondensierbaren Gasen mit dem Wasserdampf.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Im Berichtszeitraum wurden Arbeiten an den Arbeitspaketen AP3.1 und AP3.2 durchgeführt:

AP3.1: Anwendbarkeit aktuelle Modelle zu Wärmetransfer mit Phasenübergang in vertikalen Rohren, Rohrbündeln und Plattenwärmeübertragern für Systemcodes.

Die aktuelle Literatur zur Wärmeübertragung mit Phasenübergang (Kondensation bzw. Verdampfung in vertikalen Rohren, Rohrbündeln und Plattenwärmeübertragern) wird gesichtet und hinsichtlich ihrer Relevanz für Systemcodes und kerntechnische Anwendungen am Beispiel von ATHLET bewertet. Weiterhin werden publizierte Modellansätzen zur Berücksichtigung von nicht-kondensierbaren Gasen bei der Kondensation in engen Kühlkanälen identifiziert. Für die Bewertung sind wichtige Kriterien die Ableitung der Modelle und Korrelationen basierend auf in ATHLET verfügbaren makroskopischen Größen und dimensionslosen Kennzahlen, die Anwendbarkeit im relevanten Druckbereich (ca. 0,5-15 MPa oder $0,02 < p^* < 0,7$) sowie für reaktorrelevante Geometrien und Strömungskarten, die Vorhersagegenauigkeit, die Erweiterbarkeit auf Mischungen mit nicht-

kondensierbaren Gasen und die Umsetzbarkeit in ein numerisch performantes Modell. In Zuge dieser Arbeiten werden auch zusätzliche frei verfügbare experimentelle Daten für die Validierung solcher Modelle identifiziert.

AP3.2: Strömungsbildkarte für vertikale Wärmeübertrager.

Im Rahmen von RS1600 werden separate Strömungsbildkarten für kühlende und heizende Wände zu implementiert. Auf Basis dieser Arbeiten und den Ergebnissen von AP 3.1 die Strömungsbildkarten für vertikale Rohre überprüft und ggf. ergänzt. Hierbei spielt insbesondere das Strömungsbild „Ringströmung“ in Gleich- und Gegenströmung, bei zunehmendem Wasseranteil und in Plattenwärmeübertragern aber auch andere Strömungsbilder eine wichtige Rolle. Die Übergangskriterien zwischen den Strömungsbildern werden geeignet adaptiert.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum erfolgten Arbeiten in den Arbeitspaketen AP3.1 und AP3.2.

- AP3.1 Im Rahmen der Bearbeitung des AP1.1 wurde die aktuelle Literatur hinsichtlich Modelle für den Wärmeübergang, Zwischenphasenreibung, Druckverlusten bei der Kondensation in vertikalen Rohren und Plattenwärmeübertragern gesichtet und dokumentiert. Ebenfalls wurde Literatur zum Einfluss nicht-kondensierbarer Gase gesichtet. Weiterhin wurden Strömungskarten für die Zweiphasenströmung in Gleichströmung in vertikalen Rohren und Plattenwärmeübertragern identifiziert. Die Gültigkeitsgrenzen, so sie in den Quellen angegeben waren, wurden ebenfalls dokumentiert. Es konnte ein Experiment identifiziert werden, in dem die Kondensation in einem vertikalen Rohr untersucht wurde. Experimentelle Daten und eine Beschreibung der Geometrie sind vorhanden, sodass hieraus ein ATHLET-Datensatz erstellt und Vergleichsrechnungen durchgeführt werden können.
- AP3.2 Die in ATHLET genutzte Strömungskarte nach Taitel und Dukler wurde mit der in der Literatur identifizierten Karte nach Kumar et. al. verglichen. Die aktuell in ATHLET verwendete Karte ist eigentlich für eine zweiphasige Gegenströmung von Wasser und Luft erstellt worden. Die Karte nach Kumar et. al. hingegen bildet den Gleichstrom nach unten ab. Im Vergleich zeichnet sich die neue Karte durch ein größeres Gebiet der Ringströmung aus.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP3.1 Der Arbeitspunkt ist grundsätzlich abgeschlossen. Sollte bei den Arbeiten in MOWAKOND weitere relevante Literatur identifiziert werden, wird sie in die vorhandene Literaturliste übernommen.
- AP3.2: Die neue Strömungskarte wird in ATHLET implementiert und ihre Anwendbarkeit bzgl. Auswahl der Wärmeübergangskorrelationen (z.B. bei Vorhandensein von Ringströmung), Zwischenphasenreibung, Druckverluste und Bulk-Kondensation geprüft. Geplant ist zunächst PKL/SACO Experimente sowie das in AP3.1 identifizierte Experiment zur Überprüfung der Implementierung heranzuziehen. Bei ersterem handelt es sich um PKL-Experimente die mit SACO (Safety Condenser, Kondensator mit vertikalen Rohren, der am Dampferzeuger angebracht ist) durchgeführt wurden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

- keine

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: KSB SE & Co. KGaA, 67225 Frankenthal		Förderkennzeichen: 02 NUK 094A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt HITEMAGEN4 2: Hochtemperaturwerkstoffe für Flüssigsalz-Reaktoren der Generation IV, Teilprojekt A.		
Zuordnung zu den FuE-Feldern des Förderprogramms: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheitsforschung und Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2024 bis 31.08.2027	Berichtszeitraum: 01.09.2024 bis 31.12.2024	
Gesamtkosten des Vorhabens: 469.303,00 EUR	Projektleiter: Thomas Franck	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Projekt HITEMAGEN4 fokussiert im Rahmen der Grundlagenentwicklung auf die Untersuchung der Sicherheit kritischer Bauteile von Primärkreis-Komponenten, der Identifikation sicherer Bauteil-Werkstoffe für Pumpen und Armaturen im Salzschnmelze-Primärkreislauf und die Verifikation ihrer Eignung durch entsprechende Untersuchungen. Dazu werden Fragestellungen betrachtet, die Bezug zu den Anforderungen an Werkstoffe hydraulischer Schlüsselkomponenten im Primärkreis von Flüssigsalz-Reaktoren haben. Es sollen Werkstoffe für den Einsatz in Chloridsalzschnmelze gefunden werden, deren Korrosionsstabilität einen Einsatz in hydraulischen Systemen von Salzschnmelzereaktoren zulässt. Das Vorhaben soll mit einer Bewertung zur Komponentensicherheit abgeschlossen werden.

Das Forschungsvorhaben basiert auf Erkenntnissen, die in einem einjährigen Vorbereitungsprojekt (FKZ: 1501634, Laufzeit 07/2021 bis 08/2022) zusammengestellt wurden und in den Stand von Wissenschaft und Technik einfließen bzw. sich als Grundlage im skizzierten Arbeitsprogramm wiederfinden.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

AP1 – Projektsteuerung und Koordination

Das AP regelt die Koordination der Projekthalte der jeweiligen Arbeitspakete. Vorgesehen sind regelmäßige Absprachen in Form von Videokonferenzen (mindestens 1x monatlich), die durch Projekttreffen in Präsenz ergänzt werden.

AP2- Vorbereitung der Versuchsanlage COSMOS

Im Projekt soll die bei TUD-WKET vorhandene Versuchsanlage COSMOS eingesetzt werden, sie muss für die im Projekt vorgesehenen Untersuchungen modifiziert werden.

AP3 – Materialprüfung unter Betriebsbedingungen

Dieses AP umfasst Untersuchungen von Strukturmaterialien in statischer und fließender Chloridsalzschnmelze, um daraus die Materialeignung abzuleiten.

AP4 –Test: Bauteil-Versuchsträger

Aus den Materialuntersuchungen soll das Material mit dem geeignetsten Eigenschaftsspektrum ausgewählt werden, um dieses dann in Bauteilgeometrien in der realen Versuchsanlage COSMOS zu testen.

AP5 – Sicherheitstechnische Bewertung

Die von Chloridsalzen ausgehende Korrosion stellt besonders hohe Anforderungen an eingesetzte Bauteile, deshalb soll eine sicherheitstechnische Bewertung der für diesen Einsatz vorgesehenen Pumpen aufgenommen werden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum wurden folgende Arbeiten durchgeführt:

AP 1: Um die Zusammenarbeit zwischen KSB und TUD-WKET zu planen wurden monatliche Videokonferenzen durchgeführt. Die Zusammenarbeit zwischen den Projektpartnern wurde in einem Kooperationsvertrag festgelegt. Das Projekttreffen bei KSB im Januar 2025 wurde entsprechend vorbereitet.

AP 3: Im Berichtszeitraum wurden die im Vorbereitungsprojekt definierten Werkstoffe neu bewertet und ergänzt bzw. teilweise ersetzt. Dabei wurden wesentliche Kriterien wie Materialeigenschaften, Preis und Beschaffbarkeit geprüft. Diese Prüfung wurde in Abstimmung mit dem Verbundpartner (TUD-WKET) vorgenommen, um sicherzustellen, dass die ausgewählten Werkstoffe den gewünschten Anforderungen entsprechen. Aufgrund der großen Anzahl an zu prüfenden Werkstoffen wurden diese kategorisiert.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP 1: Das Projekttreffen bei KSB ist für Januar 2025 geplant. Bei diesem Projekttreffen sollen die Materialauswahl, die genaue Zusammensetzung des Chloridsalzes sowie die Testbedingungen für die Auslagerungstests diskutiert und festgelegt werden.

AP 3: Die Beschaffung der Werkstoffe für die Materialtests soll in Abstimmung zwischen den Projektpartnern gestartet werden. Vor Durchführung der Tests soll das Salz entsprechend gereinigt und getrocknet werden, hierfür ist in Abstimmung mit der TUD-WKET eine geeignete Prozedur zu entwickeln. Ebenfalls sind vor Versuchsstart die Werkstoffproben entsprechend vorzubereiten. Die Versuche in statischer Salzschnmelze sollen im H1/ 2025 beginnen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Im Berichtszeitraum wurden keine Inhalte zum Projekt veröffentlicht.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Technische Universität Dresden, Professur für Wasserstoff- und Kernenergietechnik		Förderkennzeichen: 02 NUK 094B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt HITEMAGEN4 2: Hochtemperaturwerkstoffe für Flüssigsalz-Reaktoren der Generation IV, Teilprojekt B		
Zuordnung zu den FuE-Feldern des Förderprogramms: Nukleare Sicherheitsforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2024 bis 31.08.2027		Berichtszeitraum: 01.09.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 742.907,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. habil. Antonio Hurtado

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Projekt HITEMAGEN4 fokussiert im Rahmen der Grundlagenentwicklung auf die Untersuchung der Sicherheit kritischer Bauteile von Primärkreis-Komponenten, der Identifikation sicherer Bauteil-Werkstoffe für Pumpen und Armaturen im Salzschnmelze-Primärkreislauf und die Verifikation ihrer Eignung durch entsprechende Untersuchungen. Dazu werden Fragestellungen betrachtet, die Bezug zu den Anforderungen an Werkstoffe hydraulischer Schlüsselkomponenten im Primärkreis von Flüssigsalz-Reaktoren haben. Es sollen Werkstoffe für den Einsatz in Chloridsalzschnmelze gefunden werden, deren Korrosionsstabilität einen Einsatz in hydraulischen Systemen von Salzschnmelzereaktoren zulässt. Das Vorhaben soll mit einer Bewertung zur Komponentensicherheit abgeschlossen werden.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

AP1 – Projektsteuerung und Koordination

Das AP regelt die Koordination der Projekthalte der jeweiligen Arbeitspakete. Vorgesehen sind regelmäßige Absprachen in Form von Videokonferenzen (mindestens 1x monatlich), die durch Projekttreffen in Präsenz ergänzt werden.

AP2- Vorbereitung der Versuchsanlage COSMOS

Im Projekt soll die bei TUD-WKET vorhandene Versuchsanlage COSMOS eingesetzt werden, sie muss für die im Projekt vorgesehenen Untersuchungen modifiziert werden.

AP3 – Materialprüfung unter Betriebsbedingungen

Dieses AP umfasst Untersuchungen von Strukturmaterialien in statischer und fließender Chloridsalzschnmelze, um daraus die Materialeignung abzuleiten

AP4 –Test: Bauteil-Versuchsträger

Aus den Materialuntersuchungen soll das Material mit dem geeignetsten Eigenschaftsspektrum ausgewählt werden, um dieses dann in Bauteilgeometrien in der realen Versuchsanlage COSMOS zu testen.

AP5 – Sicherheitstechnische Bewertung

Die von Chloridsalzen ausgehende Korrosion stellt besonders hohe Anforderungen an eingesetzte Bauteile, deshalb soll eine sicherheitstechnische Bewertung der für diesen Einsatz vorgesehenen Pumpen aufgenommen werden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1: Im Berichtszeitraum wurden monatliche Videokonferenzen durchgeführt, um die Zusammenarbeit zwischen KSB und TUD-WKET zu planen, die Zusammenarbeit wurde in einem Kooperationsvertrag fixiert.

AP2: Die vorhandene Versuchsanlage COSMOS wurde an ihren vorgesehenen Aufstellungsort transportiert und elektrisch angeschlossen. Das im Speichertank erstarrte Salz wurde entfernt, um eine optische Bewertung des Anlagenzustandes durchzuführen. Die vorhandene Cantilever-Pumpe wurde gereinigt, um sie weiterhin verwenden zu können. Für die Versuche im vorliegenden Projekt wird eine Modifizierung der Anlage notwendig, für die eine detaillierte Planung gestartet wurde, die sowohl konstruktive als auch Änderungen in der Prozessdurchführung und –überwachung beinhaltet.

AP3: Es wurden die Strukturmaterialien ausgewählt, die im Projekt in Korrosionsversuchen untersucht werden sollen. Aufgrund der Vielzahl von zu testenden Werkstoffen wurde eine Kategorisierung vorgenommen. Das im Antrag vorgeschlagene Testmedium – Chloridsalz wurde spezifiziert.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1: Für Januar 2025 ist ein Projekttreffen am KSB-Standort in Frankenthal vorgesehen, bei dem die Materialauswahl und die Bedingungen für die statischen Tests sowie die anschließende Prüfprozedur diskutiert werden.

AP2: Die Arbeiten zur Modifizierung der Versuchsanlage werden gestartet. Dazu wird der Deckel des Anlagentanks neu konstruiert, um die Testmuster direkt in den Speichertank einbringen zu können. Die notwendige Beschaffung ist für das 1. Halbjahr 2025 vorgesehen. Bei der Modifizierung der Versuchsanlage wird auch eine konstruktive Möglichkeit vorgesehen, das Salz im Speichertank auszutauschen. Für die Trocknung und Reinigung von Chloridsalz, das für die Korrosionsversuche in Mengen bis zu 50 kg eingesetzt wird, wird ein Konzept erarbeitet.

AP3: Es werden die statischen Materialtests gestartet. Dazu sind die mit dem Projektpartner abgestimmten Strukturmaterialien zu beschaffen, die Testmuster zu präparieren und die abgestimmte Zusammensetzung des Chloridsalzes für die Korrosionsversuche chemisch aufzubereiten. Für die Präparation der Testmuster nach erfolgter Korrosionsbelastung wird eine metallographische Prozedur erarbeitet.

Parallel dazu wird die Erteilung des Unterauftrages zur Untersuchung der Spannungsrissskorrosion mit dem Auftragnehmer besprochen werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Bisher wurden keine Berichte und Veröffentlichungen zusammengestellt.

2.2 Entsorgungsforschung

Auftragnehmer: Universität Bremen Fachbereich 5 (Geowissenschaften)		Förderkennzeichen: 02 NUK 056E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt E		
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlegende FuE-Arbeiten in der nuklearen Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt, im Förderbereich: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung – BMBF, im Rahmen des 7. Energieforschungsprogramms der Bundesregierung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2020 bis 31.08.2024		Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.08.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 237.438,00 EUR		Projektleiter: Prof. Andreas Lüttge

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Verbundvorhaben KRIMI hat die folgenden grundlegenden Ziele:

1. Kompetenzerhalt im Bereich der Endlagerforschung und der Radio-Geochemie, und
2. Aufklärung der Kinetik grundlegender Bildungsprozesse endlagerrelevanter Mischkristalle.

Für den Einbau von Radionukliden in (Misch-)Kristalle steht neben ihren Oberflächen auch das gesamte Kristallvolumen zur Verfügung. Damit müssen neben der Kinetik der reinen Adsorptionsprozesse an den Mineraloberflächen auch die Prozesse der Mischkristallbildung besser verstanden werden, die in Langzeitsicherheitsmodellen bisher nur ausnahmsweise berücksichtigt wurden. Primäre Ursache für diese Situation ist, dass dringend benötigte Modellparameter für die Beschreibung der Mischungsthermodynamik und mehr noch die Kristallisationskinetik solcher Systeme bisher nur unzureichend vorhanden sind. In KRIMI wird an der Universität Bremen ein grundlegendes *kinetic Monte Carlo* Modell zur Kinetik des Radionuklideinbaus in die Mineralphasen Baryt und Calcit erarbeitet. Diese Arbeit hat das Ziel, die Fähigkeit zur Prognose zu gewinnen und so die Quantifizierung der Radionuklidrückhaltung durch den Einbau in die o.g. Mineralphasen für ausgewählte Radionuklide zuverlässiger zu gestalten und die Entwicklung detaillierter mechanistischer Modelle zu unterstützen.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Die Arbeiten der Uni Bremen im Rahmen von KRIMI gliedern sich in die Arbeitspakete:

- AP 1: Experimentelle Arbeiten zum Radionuklideinbau in und zur Rekristallisationskinetik von Baryt und Calcit (AG Bremen: Unterstützung mit einem (fastscan) AFM-Gerät und einem RAMAN-gekoppelten Vertikal Scannenden Interferometer für die experimentellen Arbeiten/Messungen).
- AP 2: Modellierung und Simulation. AG Bremen leistet mit der Entwicklung von KMC-Modellen für Baryt und Calcit einen Beitrag zur Modellierung.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum wurden von der AG Lüttge Universität Bremen im Projekt KRIMI die folgenden Arbeiten durchgeführt:

AP 1: Um kinetische Monte Carlo Modelle zu überprüfen, werden qualitativ hochwertige experimentelle Daten benötigt.

Unsere Master Studentin hatte eine Reihe von Experimenten zur Auflösung von Baryt in reinem Wasser und in organischen Lösungsmitteln ausgeführt. Die Experimente waren sowohl mit natürlichen als auch mit synthetischen Baryt Kristallen durchgeführt worden. Die von ihr gewonnenen Daten wurden zur Parametrisierung und Überprüfung des kinetischen Monte-Carlo-Modells der Barytauflösung verwendet.

Alle Arbeiten wurden im Berichtszeitraum abgeschlossen. Die gewonnenen Daten wurden bzw. werden in der Masterarbeit und nachfolgenden Publikationen vorgestellt.

AP 2: Die Arbeiten an den Kinetischen Monte Carlo Modellen für die Auflösung von reinem Baryt und Coelestin sowie das Modell für die Auflösung in Mischkristallsystemen $(\text{Ba}, \text{Sr}, \text{Ra})\text{SO}_4$ wurden im Rahmen des Projekts abgeschlossen. Das Barytauflösungsmodell wurde anhand von experimentellen Daten aus unseren Experimenten und aus der Literatur parametrisiert. Um den Barytauflösungsprozess unter nuklearen Entsorgungsbedingungen zu modellieren, wurden KMC-Simulationen im Temperaturbereich von 22 bis 90 Grad Celsius durchgeführt und im Rahmen dieses Projekts abgeschlossen. Die Abhängigkeit der Barytauflösungsraten von der Versetzungsdichte auf der Mineraloberfläche wurde untersucht. Es wurden Daten über die Kinetik und die Mechanismen des Barytauflösungsprozesses gewonnen, die in der aktuellen Literatur noch nicht behandelt wurden. Zwei Artikel werden zurzeit zur Einreichung bei internationalen Fachjournalen vorbereitet. Ein Artikel befasst sich mit der Kinetik der Baryt Auflösung. Der zweite Artikel befasst sich mit den molekularen Mechanismen der Barytauflösung. Der dritte Artikel wird sich mit der Auflösung von binären $(\text{Ba}, \text{Sr})\text{SO}_4$, $(\text{Ba}, \text{Ra})\text{SO}_4$ und ternären $(\text{Ba}, \text{Sr}, \text{Ra})\text{SO}_4$ -Mischkristallen befassen. Wir werden alle Ergebnisse detailliert im Abschlussbericht darstellen und diskutieren.

AP 4: Die Arbeiten zum Kinetischen Monte Carlo Modell der Barytauflösung wurden bereits – wie berichtet – bei der European Geoscience Union Konferenz 2024 (EGU-2024) und der Tagung der American Chemical Society (ACS-Meeting 2024) präsentiert und wurden im Rahmen dieses Projekts nun abgeschlossen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Keine, da das Projekt am 31.08.2024 endete. Der Abschlussbericht für das Projekt ist in Vorbereitung.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine im Berichtszeitraum.

Zuwendungsempfänger: HZDR, Inst. f. Ressourcenökologie	Förderkennzeichen: 02 NUK 066A
Vorhabenbezeichnung: Verbundprojekt RENA – Teilprojekt A	
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Entsorgung: Förderkonzept 2021-2025, Nukleare Sicherheitsforschung: Förderkonzept Grundlagenforschung Energie 2020+	
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2021 bis 31.12.2024	Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 590.756,00 EUR	Projektleiter: Cornelius Fischer, Johannes Raff

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Im Verbundprojekt “Biologische Radionuklidentfernung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse” [RENA] untersuchen wir die Möglichkeiten zur Remediation von mehrfach kontaminierten *ex situ*-Bodenmaterialien von Standorten stillgelegter Kernreaktoren. Der Schwerpunkt liegt auf der Untersuchung der Mobilisierbarkeit von Kontaminanten *durch* und den Einbau *in* Pflanzen und Pilze.

Ein Vergleich mit anderen kontaminierten Bodenmaterialien, bspw. aus Tschernobyl wird durchgeführt. Ab dem zweiten Projektjahr soll Material aus einem laufenden Rückbauvorhaben (Entsorgungswerk für Nuklearanlagen (EWN), Betriebsteil Rheinsberg) begleitend untersucht werden. Die Vergleichsuntersuchungen ermöglichen die Entwicklung einer Aufskalierungsstrategie für ein reaktives Transportmodell oberhalb der Porenskala des kontaminierten Materials.

Übergeordnetes Ziel ist eine bessere Vorhersagbarkeit der Remediationseffizienz und die Entwicklung eines diesbezüglichen Anwendungstools auf Basis der reaktiven Transportmodellierung.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Am Beginn der Untersuchungen steht eine Analyse der Wirtsmaterialien, der Kontaminantentypen, insbesondere unterschiedliche Radionuklidspezies, und ihre Extraktionsmöglichkeiten. Weiterhin müssen Pflanzen und Mikroorganismen wie beispielsweise Pilze als Remediationsfaktoren identifiziert werden und mit konventionellen Verfahren verglichen werden. Diese Arbeiten sind im Arbeitspaket 1: Materialanalyse, Kontamination, Bodenbestandteile, Mikrobiologie zusammengefasst.

Das zweite Arbeitspaket umfasst die Analyse des reaktiven Transports (Mobilisierung) durch experimentelle Arbeit mit den Schwerpunkten Remediationsprozesse, Fließpfade und Hydrodynamik im Bodenmaterial.

In einem dritten Arbeitspaket zum Remediationskonzept (Numerische Prognose und Verallgemeinerungsfähigkeit) werden die hydrodynamischen Ergebnisse gemeinsam mit der Remediationseffizienz in ein reaktives Transportmodell überführt. Parallel wird die Aufskalierung der Experimente zur Bioremediation realisiert und es erfolgt die Skizzierung eines verallgemeinerungsfähigen Entsorgungskonzepts.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum wurde in der Abteilung Reaktiver Transport die projektspezifische Methodenentwicklung mittels Positronen-Emissions-Tomographie zur tomographischen Untersuchung von Radiometallsorption und -mobilisierung sowie deren Bioassoziation abgeschlossen. Im Detail wurden experimentell-analytische Daten unter Verwendung des PET-Tracers ^{86}Y als Analogon für dreiwertige Lanthanide gewonnen und ausgewertet. Insbesondere wurden damit Untersuchungen zu abiotischen Sorptions-/ Mobilisierungsprozessen an synthetischen Materialien und zu im RENA-Verbund verwendeten Erdstoffen durchgeführt, um die Verallgemeinerungsfähigkeit des Ansatzes zu validieren. Weiterhin wurden PET-Analysen mit ^{86}Y an Sandhafer mit Fokus auf das Mobilisierungsverhalten durchgeführt und abgeschlossen. Erstmals wurde der PET-Tracer ^{83}Sr in (bio)geochemischen Systemen eingesetzt. Dieser Tracer wurde in Kooperation mit UJV/ CAS hergestellt und bzgl. der Eignung zur Bildgebung in den zu untersuchenden Systemen evaluiert. Bioassoziations-/ Mobilisierungsexperimente über PET-Bildgebung (Verwendung von RENA-Erdstoffen, Quarzsandmodell) und abiotische Sorptions-/ Mobilisierungsexperimente (VKTA-Boden) wurden quantitativ und orts aufgelöst ausgewertet. Die Pflanzenexperimente wurden in Zusammenarbeit mit der Abteilung Biogeochemie durchgeführt.

In der Abteilung Biogeochemie wurden die Versuche zur Analyse des Xylemsafts von Sandhafer (*Avena strigosa*) ausgeweitet. Bereits im ersten Halbjahr wurde die Transportkinetik und Speziation des Eu(III) im Xylemsaft analysiert. Im Berichtszeitraum wurden diese Versuche auf weitere radioökologisch relevante Metalle (Cs, Sr, Co, Cu) sowie Vertreter der Lanthanide (La, Lu) ausgeweitet und Einblicke in deren Transportkinetik und -menge gewonnen. Weiterhin wurden unterschiedliche Sektionen und Querschnitte von Pflanzenwurzeln hinsichtlich der Eu(III)-Verteilung und -speziation mit chemischer Mikroskopie (orts aufgelöste Mikrospektroskopie) derart untersucht, dass eine globale Analyse der erhaltenen Datensätze mit iterativer Faktorenanalyse möglich war. Dabei wurden vor allem zwei Eu(III)-Spezies, organophosphatisch gebundenes Eu(III) und als anorganisches Phosphat präzipitiertes Eu(III), als ubiquitäre Bindungsmotive im Wurzelgewebe identifiziert. Radiochemische Experimente wurden auf das Actinid ^{248}Cm ausgeweitet. Dabei wurden die Erkenntnisse und der Arbeitsablauf angewendet, welche anhand von Versuchen mit ^{152}Eu etabliert wurden. Mithilfe spektroskopischer, radioanalytischer und photographischer Methoden konnte die Bioassoziation des Actinids in Sandhafer nachvollzogen werden. Mit Autoradiographie gelang überdies der Nachweis, dass Cm aus den Wurzeln in die Blätter transportiert wird. Zusätzlich wurde erstmals die Verteilung eines Transurans in den Blättern einer Pflanze visualisiert. Das Langzeit-Experiment zur Untersuchung der Sorption, Speziation und Mobilität von Eu(III) im Bodenkompartment Quarzsand bei kontinuierlicher Beregnung und Zugabe von Pflanzenmetaboliten wurde abgeschlossen. Die Auswertungen einschließlich fluoreszenzspektroskopischer Messungen an Porenwasser, Sickerwasser und Bodenproben wurden fortgesetzt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Derzeit werden Manuskripte für eine abschließende Zusammenfassung und Veröffentlichung der Ergebnisse vorbereitet. In beiden Abteilungen wird eine Dissertation auf der Basis der im RENA-Verbund erzielten Ergebnisse vorbereitet.

5. Berichte, Veröffentlichungen

- Schöngart J, Kulenkampff J, Fischer C (2024): Positron emission tomography quantifies crystal surface reactivity during sorption reactions, *Chemical Geology*, 665, 122305
- Klotzsche M, Dück V, Drobot, Vogel M, Raff J, Stumpf T, Steudtner R (2024): In search of phytoremediation candidates: Eu(III) bioassociation and root exudation in hydroponically grown plants, *Minerals* 14 (8), 754

Vorträge:

- Schöngart, J.; Klotzsche, M.; Fischer, C., Interactions of soil and biosphere studied by tomographic methods, Jahrestagung der Fachgruppe Nuklearchemie 2024, 05.-07.11.2024, Karlsruhe, Deutschland
- Schöngart, J.; Fischer, C., Evaluation of sorption and mobilization processes utilizing in situ positron emission tomography, Goldschmidt 2024, 18.-23.08.2024, Chicago, USA
- Klotzsche, M.; Steudtner, R.; Vogel, M.; Drobot, B.; Dück, V.; Schymura, S.; Raff, J.; Stumpf, T., From root to shoot: tracking the journey of Eu(III) through hydroponically grown plants; 1st Webinar of the Alliance's Young Researcher, 19.09.2024

Posterpräsentation:

- Klotzsche, M.; Steudtner, R.; Vogel, M.; Drobot, B.; Schymura, S.; Stumpf, T., From root to shoot: uptake, translocation, distribution and speciation of Eu(III) in hydroponically grown plants, 10th International Conference on Nuclear and Radiochemistry – NRC10, 25.-30.08.2024, Brighton, United Kingdom
- Klotzsche, M.; Steudtner, R.; Vogel, M.; Drobot, B.; Schymura, S.; Raff, J.; Stumpf, T., From root to shoot: uptake, translocation, distribution and speciation of Eu(III) by plants in hydroculture, 6th International Conference on Radioecology & Environmental Radioactivity, 24.-29.11.2024, Marseille, France

Zuwendungsempfänger: Friedrich-Schiller-Universität Jena (FSU)	Förderkennzeichen: 02 NUK 066B
Vorhabenbezeichnung: Verbundprojekt RENA – Teilprojekt B	
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Entsorgung: Förderkonzept 2021-2025, Nukleare Sicherheitsforschung: Förderkonzept Grundlagenforschung Energie 2020+	
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2021 bis 31.07.2025	Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 720.635,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Schäfer

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Im Verbundprojekt "Biologische Radionuklidentfernung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse" [RENA] untersuchen wir die Möglichkeiten zur Remediation von mehrfach kontaminierten *ex situ*-Bodenmaterialien von Standorten stillgelegter Kernreaktoren. Der Schwerpunkt liegt auf der Untersuchung der Mobilisierbarkeit von Kontaminanten *durch* und den Einbau *in* Pflanzen und Pilze.

Ein Vergleich mit anderen kontaminierten Bodenmaterialien, bspw. aus Tschernobyl wird durchgeführt. Ab dem zweiten Projektjahr soll Material aus einem laufenden Rückbauvorhaben (Entsorgungswerk für Nuklearanlagen (EWN), Betriebsteil Rheinsberg) begleitend untersucht werden. Die Vergleichsuntersuchungen ermöglichen die Entwicklung einer Aufskalierungsstrategie für ein reaktives Transportmodell oberhalb der Porenskala des kontaminierten Materials.

Übergeordnetes Ziel ist eine bessere Vorhersagbarkeit der Remediationseffizienz und die Entwicklung eines diesbezüglichen Anwendungstools auf Basis der reaktiven Transportmodellierung.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Am Beginn der Untersuchungen steht eine Analyse der Wirtsmaterialien, der Kontaminantentypen, insbesondere unterschiedliche Radionuklidspezies, und ihre Extraktionsmöglichkeiten. Weiterhin müssen Pflanzen und Mikroorganismen wie beispielsweise Pilze als Remediationsfaktoren identifiziert werden und mit konventionellen Verfahren verglichen werden. Diese Arbeiten sind im Arbeitspaket 1: Materialanalyse, Kontamination, Bodenbestandteile, Mikrobiologie zusammengefasst.

Das zweite Arbeitspaket umfasst die Analyse des reaktiven Transports (Mobilisierung) durch experimentelle Arbeit mit den Schwerpunkten Remediationsprozesse, Fließpfade und Hydrodynamik im Bodenmaterial.

In einem dritten Arbeitspaket zum Remediationskonzept (Numerische Prognose und Verallgemeinerungsfähigkeit) werden die hydrodynamischen Ergebnisse gemeinsam mit der Remediationseffizienz in ein reaktives Transportmodell überführt. Parallel wird die Aufskalierung der Experimente zur Bioremediation realisiert und es erfolgt die Skizzierung eines verallgemeinerungsfähigen Entsorgungskonzepts.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP 1: abgeschlossen

AP 2: Ein neuer Säulenansatz wurde für kleinere Geometrien entwickelt, um die Visualisierung der Pilzhyphen in den Säulen zu optimieren. Dieser Ansatz dient auch der Messung hydraulischer Parameter (verknüpfter Porosität und Permeabilität) vor und nach der Injektion/Inokulation. Im ersten Experiment wurde die Segmentierung der Hyphen von *S. commune* im Säulensystem mithilfe der Avizo-Software optimiert und analysiert. Im zweiten Experiment wurde die Permeabilität vor und nach der Injektion von *S. commune* als Grundlage für das Transportmodell experimentell bestimmt. Dieser zweite röntgenmikroskopische Datensatz wurde mittels einer Software des maschinellen Lernens (Ilastik) im Vergleich zu klassischer Segmentierungs-Software (Dragonfly und Avizo) ausgewertet, um Unsicherheiten der Quantifizierung abzuschätzen. Die Analysen der mikrobiellen Gemeinschaften werden noch ausgewertet.

AP 3: Die Segmentierungen von Experimenten werden fortgesetzt und gehen direkt in das Transportmodell ein.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP 1: abgeschlossen

AP 2: Durchführung weiterer Säulenversuche mit dem konservativen Tracer Bromid mit Hyphenexudate und die Untersuchung der Veränderung der hydraulischen Parameter und Substanzen über begleitende XRM-Messungen die Erfassung der 3D/4D Veränderungen des Porenraumgefüges und Verteilung der Biomasse. Abschließende, vergleichbare Analyse der Mikrobiom-Daten aus den Säulenexperimenten.

AP 3: Weitere Implementierung von Ergebnissen in bestehende Transportmodelle und Weiterentwicklung dieser.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Handschug C (2024) Interaktionen zwischen dem Weißfäulepilz *Schizophyllum commune* und den Mikrobiomen belasteter Bodensubstrate aus dem Rückbau nuklearer Anlagen. Bachelorarbeit, Friedrich-Schiller-Universität Jena.

Kothe E. (2024). Special issue: Fungal ecology. J Basic Microbiol 21: e2400267.

Orin NN (2024) *Schizophyllum commune*: Influence of intracellular signal transduction on microbial interaction. Masterarbeit, Friedrich-Schiller-Universität Jena.

Traxler L, Krause K, Kothe E. 2024. Basidiomycetes to the rescue: Mycoremediation of metal-organics co-contaminated soils. Adv Appl Microbiol 129:83-113.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Leibniz Universität Hannover, Institut für Radioökologie und Strahlenschutz		Förderkennzeichen: 02 NUK 066C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklidentfernung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Entsorgung: Förderkonzept 2021-2025, Nukleare Sicherheitsforschung: Förderkonzept Grundlagenforschung Energie 2020+		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2021 bis 31.12.2024	Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024	
Gesamtkosten des Vorhabens: 406.742,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Clemens Walther	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Im Verbundprojekt "Biologische Radionuklidentfernung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse" [RENA] untersuchen wir die Möglichkeiten zur Remediation von mehrfach kontaminierten *ex situ*-Bodenmaterialien von Standorten stillgelegter Kernreaktoren. Der Schwerpunkt liegt auf der Untersuchung der Mobilisierbarkeit von Kontaminanten *durch* und den Einbau *in* Pflanzen und Pilze.

Ein Vergleich mit anderen kontaminierten Bodenmaterialien, bspw. aus Tschernobyl wird durchgeführt. Ab dem zweiten Projektjahr soll Material aus einem laufenden Rückbauvorhaben (Entsorgungswerk für Nuklearanlagen (EWN), Betriebsteil Rheinsberg) begleitend untersucht werden. Die Vergleichsuntersuchungen ermöglichen die Entwicklung einer Aufskalierungsstrategie für ein reaktives Transportmodell oberhalb der Porenskala des kontaminierten Materials.

Übergeordnetes Ziel ist eine bessere Vorhersagbarkeit der Remediationseffizienz und die Entwicklung eines diesbezüglichen Anwendungstools auf Basis der reaktiven Transportmodellierung.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Am Beginn der Untersuchungen steht eine Analyse der Wirtsmaterialien, der Kontaminantentypen, insbesondere unterschiedliche Radionuklidspezies, und ihre Extraktionsmöglichkeiten. Weiterhin müssen Pflanzen und Mikroorganismen wie beispielsweise Pilze als Remediationsfaktoren identifiziert werden und mit konventionellen Verfahren verglichen werden. Diese Arbeiten sind im Arbeitspaket 1: Materialanalyse, Kontamination, Bodenbestandteile, Mikrobiologie zusammengefasst.

Das zweite Arbeitspaket umfasst die Analyse des reaktiven Transports (Mobilisierung) durch experimentelle Arbeit mit den Schwerpunkten Remediationsprozesse, Fließpfade und Hydrodynamik im Bodenmaterial.

In einem dritten Arbeitspaket zum Remediationskonzept (Numerische Prognose und Verallgemeinerungsfähigkeit) werden die hydrodynamischen Ergebnisse gemeinsam mit der Remediationseffizienz in ein reaktives Transportmodell überführt. Parallel wird die Aufskalierung der Experimente zur Bioremediation realisiert und es erfolgt die Skizzierung eines verallgemeinerungsfähigen Entsorgungskonzepts.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

TP 1.3: Es wurden quantitative Leaching-Experimente am Boden vom Kernkraftwerk Rheinsberg durchgeführt. Die sequentielle Extraktion hat gezeigt, dass Cs-137 zu $5,2\% \pm 0,4\%$ in der mobilen Phase, zu $5,2\% \pm 1,0\%$ in der leicht austauschbaren und zu $90\% \pm 1\%$ in gebundeneren Phasen vorliegt. Die Phytoextraktion ist folglich durch Mobilisierung der Radionuklide deutlich zu verbessern.

TP 1.5: Die Methodenentwicklung zur Analyse von Cs-135/Cs-137-Verhältnissen bei geringen Cs Konzentrationen in Böden und Pflanzen wurde fortgeführt. Es wurde mit Böden aus der Chornobyl Exklusion Zone gestartet, da das Verhältnis bekannt ist. Es wurde ein Cs-135/Cs-137-Verhältnis von $0,49 \pm 0,05$ zum Referenzdatum 11.03.2011 gemessen. Dies liegt damit im für Chornobyl erwarteten Rahmen von 0,48 bis 0,55. Folglich wurde die Methode erfolgreich für die vorliegenden Proben weiterentwickelt.

TP 2.3: Weitere kleinskalige Pflanzenexperimente im Boden des Kernkraftwerks Rheinsberg wurden durchgeführt und anschließend die Boden-Pflanzen-Transferfaktoren bestimmt.

Ein Langzeitversuch zur Untersuchung der Aufnahme von Radionukliden in bestehendes Blattwerk (*figus benjamini* (Birkenfeige) in aktivem VKTA-Boden) und der Extraktion von größeren Mengen an Pflanzensaft wurde fortgeführt. Es konnte Cs-137 in den Blättern nachgewiesen werden. Im Xylemsaft konnte wegen der geringen Menge an Saft und Radionukliden kein Cs-137 nachgewiesen werden. Aufgrund einer Fehlfunktion des Klimaschranks, in dem die Pflanze aufgezogen wurde, ist die Pflanze nach einem Jahr abgestorben. Ein Wiederholen des Versuchs ist aufgrund der Zeit nicht geplant.

4. Geplante Weiterarbeiten

TP 1.5: Es werden ein Cs-135/Cs-137-Verhältnis für verwendete Pflanzen und Boden gemessen. Es wird untersucht, ob das Verhältnis sich durch die Aufnahme in die Pflanze ändert.

TP 2.3: Die Experimente zur Analyse des Xylemsaftes von Sonnenblumen werden abgeschlossen. Außerdem wird das Xylemsaft massenspektrometrisch analysiert. Aufgrund von Problemen mit dem Massenspektrometer war es bisher nicht möglich.

TP 3.2: Es werden aus den bisherigen Experimente Schlussfolgerungen zur Behandlung des Materials zur Behandlung mittels Phyto-/Mykoremediation gemacht für das Upscaling der Experimente

5. Berichte, Veröffentlichungen

Im Rahmen des RENA-Projektes wurde die Masterarbeit von Hannah Keßler mit dem Titel „Phytoremediation von Radionuklidbelastetem Boden – Methodenentwicklung und Langzeitversuch bei der Aufzucht von Sonnenblumen“ abgeschlossen. Des Weiteren hat Merten Demitz seine Forschungsphase „Analysis of vertical distribution of the $^{135}\text{Cs}/^{137}\text{Cs}$ ratio in Bavarian soils“ erfolgreich abgeschlossen.

Auf der NRC-Konferenz in Brighton, Vereinigtes Königreich, präsentierte Tobias Blenke unter dem Titel „From concrete to plants – Phytoremediation of soil from German nuclear facilities“ Ergebnisse des Projektes als Vortrag.

Auf der ICRER-Konferenz in Marseille, Frankreich, wurden weitere Ergebnisse durch Hannah Keßler unter dem Titel „Phytoremediation of radionuclide-contaminated soil – long-term trial in sunflower cultivation“ und Sergiy Dubchak „The potential of plant-fungal symbioses for remediation of radioactively contaminated soil from nuclear installations in Germany“ auf Postern vorgestellt.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: VKTA – Strahlenschutz, Analytik & Entsorgung Rossendorf e. V.		Förderkennzeichen: 02 NUK 066D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklidentfernung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt D		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Entsorgung: Förderkonzept 2021-2025, Nukleare Sicherheitsforschung: Förderkonzept Grundlagenforschung Energie 2020+		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2021 bis 31.12.2024	Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024	
Gesamtkosten des Vorhabens: 276.520,00 EUR	Projektleiter: Dr. Henry Lösch	

1. Zielsetzung des Vorhabens / Bezug zu anderen Vorhaben

Im Verbundprojekt "Biologische Radionuklidentfernung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse" [RENA] untersuchen wir die Möglichkeiten zur Remediation von mehrfach kontaminierten *ex-situ*-Bodenmaterialien von Standorten stillgelegter Kernreaktoren. Der Schwerpunkt liegt auf der Untersuchung der Mobilisierbarkeit von Kontaminanten *durch* und den Einbau *in* Pflanzen und Pilze. Ein Vergleich mit anderen kontaminierten Bodenmaterialien, bspw. aus Tschernobyl wird durchgeführt. Ab dem zweiten Projektjahr soll Material aus einem laufenden Rückbauvorhaben (Entsorgungswerk für Nuklearanlagen (EWN), Betriebsteil Rheinsberg) begleitend untersucht werden. Die Vergleichsuntersuchungen ermöglichen die Entwicklung einer Aufskalierungsstrategie für ein reaktives Transportmodell oberhalb der Porenskala des kontaminierten Materials. Übergeordnetes Ziel ist eine bessere Vorhersagbarkeit der Remediationseffizienz und die Entwicklung eines diesbezüglichen Anwendungstools auf Basis der reaktiven Transportmodellierung.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Am Beginn der Untersuchungen steht eine Analyse der Wirtsmaterialien, der Kontaminantentypen, insbesondere unterschiedliche Radionuklidspezies, und ihre Extraktionsmöglichkeiten. Weiterhin müssen Pflanzen und Mikroorganismen wie beispielsweise Pilze als Remediationsfaktoren identifiziert und mit konventionellen Verfahren verglichen werden. Diese Arbeiten sind im Arbeitspaket 1: Materialanalyse, Kontamination, Bodenbestandteile, Mikrobiologie zusammen-gefasst.

Das zweite Arbeitspaket umfasst die Analyse des reaktiven Transports (Mobilisierung) durch experimentelle Arbeit mit den Schwerpunkten Remediationsprozesse, Fließpfade und Hydrodynamik im Bodenmaterial.

In einem dritten Arbeitspaket zum Remediationskonzept (Numerische Prognose und Verallgemeinerungsfähigkeit) werden die hydrodynamischen Ergebnisse gemeinsam mit der Remediationseffizienz in ein reaktives Transportmodell überführt. Parallel wird die Aufskalierung der Experimente zur Bioremediation realisiert und es erfolgt die Skizzierung eines verallgemeinerungsfähigen Entsorgungskonzepts.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum wurden vom VKTA folgende Arbeiten durchgeführt:

AP2: Mit den Pilzen *Pleurotus ostreatus* (PO) und *Lentinus tigrinus* (LT) wurden Mikrokosmenexperimente zur Remediation von künstlich mit PAK-belastetem Erdstoff der zusätzlich eine radiologische Kontamination (Cs-137+ 4,24 Bq/g) aufweist, für 3 Monate durchgeführt. Mit diesem Experiment soll bestätigt werden, dass diese Pilze PAKs auch unter zusätzlichem radiologischem Stress abbauen. Die Analysenergebnisse stehen noch aus.

AP3: Im Gewächshaus für die Upscaling Experimente wurden zwischen April und Oktober 2024 insgesamt 9 radionuklidbelastete Erdstoffboxen (6 VKTA- und 3 Rheinsberg-Erdstoffe) im Rahmen von zwei Wachstumsperioden zu je 3 Monaten im Gewächshaus behandelt. Dabei kamen folgende Pflanzen(-mischungen) zum Einsatz: Sandhafer, Sonnenblume, Luzerne, Inkarnatklée, Hornschotenklée. Alle Pflanzenarten sind im kontaminierten sandigen Erdstoff (Sr-90+, Cs-137+) gewachsen und haben sowohl Sr-90+ als auch Cs-137+ aus den im Gewächshaus behandelten Erdstoffen (VKTA & Rheinsberg) aufgenommen sowie zu einem beträchtlichen Teil in die oberirdischen Pflanzenteile transferiert (z.B. Luzerne für Cs-137+ 12,2 Bq/g Biotrockenmasse $\triangleq$ Transferfaktor 2,8 und für Sr-90+ 350 Bq/g Biotrockenmasse $\triangleq$ Transferfaktor 43,2). Für die Bioremediation von Cs-137+ sind Schmetterlingsblütler (z.B. Luzerne) am besten geeignet. Sonnenblume (255 Bq/g Biotrockenmasse $\triangleq$ Transferfaktor 26) und Sandhafer (31 Bq/g Biotrockenmasse $\triangleq$ Transferfaktor 6,3) leisten aufgrund des vergleichsweise hohen oberirdischen Biomasseertrages zusätzlich einen höheren Beitrag zur Sr-90+-Remediation. Die Extraktionsergebnisse für den VKTA-Erdstoff der Wachstumsperiode 1/2024 sind mit denen der Wachstumsperiode aus 2023 vergleichbar. Die Analysenergebnisse der Wachstumsperiode 2/2024 für die dritte Bepflanzung von VKTA-Erdstoffen sowie die 2. Bepflanzung von Rheinsberg-Erdstoffen liegen noch nicht vor.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP2: Analytik der Mikrokosmenexperimente mit künstlich PAK-belasteten Erdstoffen (Fluoranthren, Pyren, Phenantren) und mit zusätzlicher Radionuklidbelastung.

AP3: Radiologische Analytik der Pflanzen aus dem Wachstumsversuch 2/2024. Vergleich der Ergebnisse zwischen VKTA- und Rheinsberg-Erdstoffen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Bachelorarbeit von L. Erben: „Nutzung einer Freimessanlage zur Beurteilung des Bioremediationserfolgs bei Erdstoffen aus dem Rückbau kerntechnischer Anlagen“, Staatliche Studienakademie Riesa, 2024

M. Klotzsche, V. Dück, B. Drobot, **M. Vogel**, J. Raff, T. Stumpf, R. Steudtner. In search of phytoremediation candidates: Eu(III) bioassociation and root exudation in hydroponically grown plants; Minerals, 2024, 14 (8), 754, doi.org/10.3390/min14080754

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e.V., Bautzner Landstrasse 400, 01328 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 072
Vorhabensbezeichnung: NukSiFutur Nachwuchsgruppe TecRad: Wechselwirkung von Technetium mit Mikroorganismen, Metaboliten und an Mineral-Wasser Grenzflächen - Radioökologische Betrachtungen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2022 bis 30.06.2027	Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.874.964,00 EUR	Projektleiterin: Dr. Natalia Mayordomo Herranz	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Die Nachwuchsgruppe wird insbesondere die Wechselwirkungen von organischem und anorganischem Tc mit (i) Mikroorganismen, (ii) Fe(II)-Mineralen und (iii) Fe(II)-Mineralen in Gegenwart von Metaboliten analysieren. Zugleich werden die Effekte von Metaboliten auf (iv) die Lösungschemie des Tc und (v) die Auflösung von Fe(II)-Mineralen untersucht. Der experimentelle „Werkzeugkasten“ soll dazu um eine direkte Kopplung von Elektrochemie mit Infrarot- und NMR-Spektroskopien erweitert werden. So können Redoxprozesse in Lösung aber auch direkt an biogeochemischen Grenzflächen erforscht werden. Darüber hinaus liefern die geplanten Arbeiten der Nachwuchsgruppe wichtige thermodynamische Daten (Komplexbildungskonstanten, Löslichkeitskonstanten, Redoxpotentiale und Tc-Verteilungskoeffizienten). Damit wird die Entwicklung und Implementierung geochemischer Modelle vorangetrieben, um das Umweltverhalten von Tc realistischer widerzuspiegeln. Dies war bisher für solche redoxsensitiven Systeme kaum möglich - ist aber von immenser Bedeutung für die Langzeitsicherheitsanalyse von Endlagern. Mithin sind Methodik und angestrebte Ergebnisse ein hoher Zugewinn für das fundamentale Verständnis des biogeochemischen Verhaltens von anderen redoxaktiven Schadstoffen im Endlager und in Kontaminationsszenarien der Umwelt, beispielsweise für Uran, Plutonium, Selen, Arsen, Chrom.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

- AP1. Entwicklung der Methodenkopplung und Optimierung
- AP2. Tc-Wechselwirkungen mit Mikroorganismen
- AP3. Wechselwirkung von Metaboliten mit Tc und Fe(II)-Mineralen
- AP4. Wechselwirkung von organometallischem Tc mit Fe(II)-Mineralen
- AP5. Wechselwirkung von Tc mit Fe(II)-Mineralen und Metaboliten
- AP6. Verarbeitung thermodynamischer Daten und geochemische Modellierung

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1: Optimierung der Kopplung von Kernspinresonanzspektroskopie und Elektrochemie (NMR-EC) wurde vorangetrieben: Abschirmung der Kabel und der Probenkammer. Es können nun NMR-EC-Messungen für schwerere Kerne durchgeführt werden. Die Komponenten der Kopplung von Infrarot-Spektroskopie und Elektrochemie (IR-EC) wurden geliefert. Aktuell werden die Komponenten in unser Spektrometer integriert. XAS Messungen wurden für Tc^{IV} - and Tc^{III} - Carbonate in der festen und flüssigen Phase an der Tc K-Kante und an der Tc L_{III} -Kante durchgeführt, die Daten werden aktuell ausgewertet.

AP2: XAS Messungen an der Tc K-Kante wurden für die Tc-haltigen biogenen Vivianit ($\text{Fe}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) Proben in Abhängigkeit vom pH-Wert und der Tc-Konzentration durchgeführt. Tc^{IV} wurde in allen Proben identifiziert. Erste Auswertungen zeigen auch, dass Tc in zwei verschiedenen Bindungsmoden mit Vivianit interagiert.

AP3: Mittels H-1 NMR wurde die Komplexbildung von Tc^{IV} und Siderophore B (DFOB) bei niedrigen pH-Werten untersucht. Die Abwesenheit von Tc Signalen im Tc-99 NMR bestätigt die Anwesenheit von Tc^{IV} in der Lösung.

AP4: Erste Experimente der Wechselwirkung von $[\text{Tc}^{\text{I}}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ mit Hämatit, Febex Bentonit und Pyrit wurden durchgeführt. Die Immobilisierung steigt mit dem pH Wert bis pH ~ 9. Bei pH >9 sinkt die Rückhaltung von Tc, wahrscheinlich aufgrund einer Veränderung des Tc spezies in Lösung. Durchgeführte Tc-99 NMR Untersuchungen von $[\text{Tc}^{\text{I}}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ bestätigen die Bildung von Hydroxyden.

AP5: XAS Experimente an der Tc K-Kante wurden für eine Vielzahl von Tc haltigen Vivianit und Pyrit Proben, teilweise auch in Anwesenheit von Metaboliten (Essigsäure, Bernsteinsäure und DFOB) durchgeführt. In allen Fällen wurde Tc^{IV} in den Proben identifiziert, welches eine reduktive Immobilisierung von Tc aus der Lösung bestätigt.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1: Einbau IR-EC-Probenkammer.

AP2: Untersuchung der direkten Wechselwirkung von Tc und *Desulfitobacterium sp.* G1-2 während eines Forschungsaufenthalts der Doktorandin an der University of Manchester.

AP3: Versuche zur Kristallisierung der Komplexe von Tc mit Siderophor, Acetat und Succinat.

AP4: EXAFS Messungen der Tc^{I} -haltigen Mineralphasen (04/25).

AP5: Untersuchung der Wechselwirkung von Tc^{I} mit Mineralien in Wesenheit von Metaboliten.

5. Berichte, Veröffentlichungen

- Poster (5): (2) *NRC10* (25-30.08.24, Brighton), *GDCh Elektrochemie* (16-19.09.24, Braunschweig), *ATAS-AnXAS 2024* (07-11.10.24, Karlsruhe), *GDCh Nuklearchemie* (05-07.11.24, Karlsruhe).
- Vorträge (4): *Atalante* (01-06.09.24, Avignon), *1st Webinar of the Alliance's young researchers* (19.09.24, online), *GDCh Nuklearchemie* (05-07.11.24, Karlsruhe), and *NEA Global Forum Rising Stars* (25-26.11.24, Karlsruhe)

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Institut für Radioökologie und Strahlenschutz, Leibniz Universität Hannover		Förderkennzeichen: 02 NUK 075A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt SOLARIS: Speziation und orts aufgelöste Analyse von Radionukliden mittels Laser-Ionisations Massen-Spektrometrie		
Zuordnung zum FuE-Programm: Energieforschungsprogramms der Bundesregierung in der nuklearen Sicherheitsforschung und der Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2022 bis 31.08.2025	Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024	
Gesamtkosten des Vorhabens: 874.612,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Clemens Walther	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Zur Sicherheitsanalyse eines möglichen Endlagers für Wärme entwickelnde radioaktive Abfälle muss das Migrationsverhalten von Radionukliden in Böden und Aquiferen bekannt sein. Zum Nachweis kleinster Spuren an radioaktiv exponierten Partikeln aus wird das rL-SNMS-Messsystem (rL-SNMS – resonant Laser Secondary Neutrals Mass Spectrometry) im Verbundprojekt SOLARIS verwendet. Das Messsystem dient zur Untersuchung reaktiver Prozesse im Spuren- und Ultraspurenkonzentrationsbereich auf mikroskopischer Ebene. Hervorzuheben ist die überzeugende Isobaren Unterdrückung insbesondere auf den relevanten Massen 238 amu und 241 amu, die ohne chemische Trennverfahren erzielt wird. Die Arbeiten an der rL-SNMS-Apparatur entwickeln sich in Richtung der quasisimultanen Multi-Elementanalysen. Weiterhin sollen an einzelnen Partikeln aus kontaminierten Gebieten Isotopenverhältnisse bestimmt und Auslaugungsuntersuchungen durchgeführt werden. Im Rahmen des Verbundprojektes SOLARIS arbeiten das Institut für Radioökologie und Strahlenschutz der Universität Hannover sowie das Department Chemie (Kernchemie) und das Institut für Physik der Universität Mainz zusammen.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Das im IRS vorhandene rL-SNMS-Messsystem soll hinsichtlich der Sensitivität optimiert und für analytische Messungen von Partikel aus kontaminierten Gebieten verwendet werden. Folgende Arbeitsschritte sind vorgesehen:

AP 1.1: Charakterisierung der bestehenden Apparatur hinsichtlich Effizienz

AP 1.2: Untersuchung der Anregungszustände der gesputterten Atome

AP 1.3: Möglichkeit einer weiteren Steigerung der Gesamteffizienz des Verfahrens angestrebt

AP 1.4 Implementierung des durchstimmbaren Lasersystems an der rL-SNMS Apparatur und quasi simultane Messung an Radioisotopen

AP 1.5: Isotopenbestimmung und Auslaugungsuntersuchungen sowie Speziation an einzelnen Partikeln aus kontaminierten Gebieten

AP 1.6: Auslaugungsmessungen an präparierten Partikeln

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im August 2024 fand die SOLARIS Sommerschule in Bad Honnef statt. Paul Hanemann übernahm hierfür als Konferenzsekretär wesentliche Organisationsaufgaben vor, während und nach der Veranstaltung. Im Verlaufe der SOLARIS Sommerschule präsentierten 14 internationale Expert:Innen ihre Forschung in den Bereichen der Isotopenanalyse für Umweltwissenschaften und nuklearer Forensik vor ca. 40 Teilnehmenden. Durch finanzielle Unterstützung in Form von Stipendien konnte 14 Nachwuchswissenschaftler:Innen die Teilnahme an der SOLARIS Sommerschule ermöglicht werden, die die Veranstaltung durch ihren eigenen Input bei einer Postersession bereicherten.

Über einen Kontakt, der bei der SOLARIS Sommerschule entstand, erhielt unsere Arbeitsgruppe Probenmaterial aus Thule, Grönland. 1968 stürzte hier ein Flugzeug der US-amerikanischen Luftwaffe ab und kontaminierte dabei die Umwelt mit spaltbarem Material. Diese Spuren ähneln den in Hannover untersuchten Hot Particles und die in der Vergangenheit gewonnene Erfahrung konnte auf die neue Situation angewendet werden. Die Probenaufbereitung gestaltete sich ähnlich, allerdings fehlen bei den Thule-Partikeln die Spaltprodukte, sodass sie eine geringere radiometrische Signatur aufweisen und so schwieriger zu finden sind. Es wird erwartet, dass dieses seit Jahrzehnten der Umwelt ausgesetzte Kernmaterial neue Erkenntnisse zu dessen Alterungs- und Verwitterungsverhalten bringen wird.

Im Dezember 2024 ist in Hannover ein weiterer Nachwuchswissenschaftler dem SOLARIS Projekt beigetreten. Mit seiner Erfahrung aus dem RADEKOR Projekt wurden erste Versuche mit Hot Particles in synthetischen Biofluiden des Verdauungstrakts durchgeführt. Hierfür durchliefen zwei Partikel aus Tschornobyl die Unified BARGE Method und damit synthetischen Speichel, Magensaft, sowie eine Mischung aus synth. Gallen- und Pankreasflüssigkeit. Die erhaltenen Lösungen wurden Gammastrahlungsspektrometrisch untersucht. Für diese Art von Versuchen werden neue Partikel benötigt und so wurde auch in dieser Berichtsperiode weiter nach neuen Kernbrennstoffpartikeln gesucht.

Erste synthetische Referenzpartikel für den Messvergleich der SOLARIS Projektpartner wurden hergestellt und werden nun weiterbearbeitet und charakterisiert.

4. Geplante Weiterarbeiten

Für weitere Experimente wird auch weiteres Probenmaterial gebraucht. Insbesondere die Probenaufbereitung der Thule-Proben ist dabei zeitaufwendig. Aus den Messungen am ESRF soll eine Veröffentlichung entstehen. Dafür wird der beteiligte Nachwuchswissenschaftler nach Grenoble entsendet, um mit dem lokalen Kontakt an den Messdaten zu arbeiten. Neben weiteren Auslaugungsuntersuchungen sind vergleichende Messungen unter der Projektpartnern geplant, bei denen auch Wissenstransport durch Austausch an den jeweiligen Messeinrichtungen angedacht ist.

5. Berichte, Veröffentlichungen

T. Weissenborn: Chemistry of individual micrometer-sized "hot-particles":

how to measure the bioavailability of radionuclides, NRC10, Brighton (Vortrag)

P. Hanemann: Resonant laser-ionization mass spectrometry on micron sized spent nuclear fuel particles from the Chernobyl Exclusion Zone, SOLARIS-Sommerschule, Bad Honnef (Vortrag)

P. Hanemann: Resonant laser-ionization mass spectrometry for nuclear forensics on hot particles, Vera-Seminar, Wien (Vortrag)

C. Walther: Making single hot particles reveal their history, GDCh Tagung Karlsruhe (Vortrag)

C. Walther: Welche Gefahren drohen in und aus der Ukraine, Highlights der Physik, Hannover (Vortrag)

C. Walther: Nuclear forensics on single micrometer sized particles: recent developments of secondary neutral mass spectrometry for ultra-trace isotope analysis or "where does Bob come from?", 25th International Mass Spectrometry Conference (IMSC 2024), Melbourne (Vortrag)

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Saarstr. 21, 55122 Mainz		Förderkennzeichen: 02 NUK 075B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt SOLARIS: Spurendetektion und orts aufgelöste Analyse von Radionukliden mittels Laser-Ionisations Massenspektrometrie		
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlegende Forschungsarbeiten mit Bezug zur nuklearen Sicherheit insbesondere aus dem Bereich Entsorgungsforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2022 bis 31.08.2025	Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024	
Gesamtkosten des Vorhabens: 801.987,50 EUR	Projektleiter: Prof. T. Reich	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Sowohl bei der Freigabe und Entsorgung radioaktiv kontaminierter oder aktivierter Reststoffe als auch für die Sicherheitsanalyse eines möglichen Endlagers für radioaktive Abfälle müssen häufig Radionuklide analysiert werden, die mit radiometrischen Methoden schwer zugänglich sind. In vielen Fällen ist eine orts aufgelöste Darstellung im Spurenkonzentrationsbereich erforderlich. Mit der resonant Laser Secondary Neutrals Mass Spectrometry (rL-SNMS) können diese Analysen im Ultraspurenkonzentrationsbereich ($< 10^7$ Atomen) durchgeführt werden. Nach methodischer Entwicklung im Bereich der Laser und Massenspektrometer soll das Migrationsverhalten (Sorption und Diffusion) von Plutonium und Neptunium in Tongestein und hydratisiertem Zement mittels TOF-SIMS, rL-SNMS und komplementären Methoden studiert werden, um Diffusionsparameter und ein Prozessverständnis auf molekularer Ebene zu erlangen. Im Rahmen des Verbundprojektes wird mit dem Institut für Radioökologie und Strahlenschutz der Leibniz Universität Hannover zusammengearbeitet.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

- Aufbau und Implementierung eines neuen Lasersystems inkl. verbesserter Experimentiersteuerung
- Optimierung und Demonstration der Isobarenunterdrückung von U vs. Pu und von Pu vs. Am
- Atomspektroskopie zur Ausweitung des zugänglichen Elementspektrums
- Entwicklung der quasi simultanen Messung an majoren und minoren Actiniden sowie Spalt- und Aktivierungsprodukten innerhalb einer Probe
- Erprobung und Demonstration höchster Isotopenselektivität durch Einsatz schmalbandiger Lasersysteme - Entwicklungsarbeiten zur Probenpräparation
- Diffusionsexperimente mit Np und Pu an Kernen aus Zement und Tonstein, Bestimmung von Diffusionsprofilen
- Modellierung der Diffusionsprofile zur Ableitung makroskopischer Diffusionsparameter

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Department Chemie (Kernchemie – KCh) wurde das Diffusionsexperiment mit Pu(V) und Opalinustongestein (OPA) unter aeroben Bedingungen im neu entwickelten Diffusionssetup weitergeführt. Dabei konnten für fünf Proben über einen Zeitraum von bis zu 149 Tagen Diffusionsprofile erhalten werden. Bei einer zweiten Versuchsreihe zur Diffusion von 6 μM Pu(V) in Anwesenheit von 6 μM U(VI) konnte über einen Zeitraum von 120 Tagen zwar die Diffusion von Pu mittels TOF-SIMS nachgewiesen, aber keine Diffusion des U(VI) in OPA beobachtet werden. Dadurch war es nicht möglich, die Isobarenunterdrückung mittels rL-SNMS wie geplant systematisch zu untersuchen. Deshalb wurde ein Experiment mit 0,1 mM U(VI) gestartet. Die bisher erhaltenen Pu-Diffusionsprofile wurden erstmals modelliert und die Diffusionsparameter abgeleitet.

Eine Masterarbeit zur Diffusion in den Systemen Pu(IV)/HCP (engl. *hardened cement paste*) und Cs/HCP wurde abgeschlossen. Die Probenpräparation für das HCP-System war angepasst und erfolgreich getestet worden. Die Porosität der Zementkerne wurde in einem Durchdiffusionsexperiment mit HTO bestimmt. Für die Diffusion von Cs⁺ in HCP wurde ein Diffusionsprofil erhalten. Außerdem wurden systematische Untersuchungen zum Sputterverhalten von elektrolytisch auf Ti-Folie abgeschiedenem Pu sowie U bei TOF-SIMS-Messungen begonnen.

Einer der drei im Projekt neu für die rL-SNMS-Apparatur der KCh entwickelten Ti:Saphir-Laser wurde in der KCh aufgebaut und für analytische Messungen eingesetzt. Dabei wurden die optimierte Laseransteuerung, deren Einbindung in das analytische Messverfahren und die Datenaufnahme erprobt. Im RISIKO-Labor des Instituts für Physik (IPh) wurden die beiden anderen Laser umfangreichen Testmessungen an verschiedenen Aktiniden unterzogen, um die reibungslose Implementierung in das Lasersystem der KCh vorzubereiten. Es wurden Effizienzmessungen zur Charakterisierung neuer Anregungsschemata mehrerer Aktiniden durchgeführt und mit früheren Messungen verglichen.

4. Geplante Weiterarbeiten

In der KCh werden die Porosität der OPA-Kerne im neu entwickelten Diffusionssetup bestimmt sowie Diffusionsexperimente mit Pu(V) in Anwesenheit organischer Liganden bzw. Np(V) in OPA begonnen. Das Experiment zur Diffusion von Pu(V) in OPA in Anwesenheit von 0,1 mM U(VI) soll abgeschlossen werden. Weiterhin sind Diffusionsexperimente im System Pu(IV)/HCP in Gegenwart von organischen Molekülen geplant. Zur Berücksichtigung von Matrixeffekten in der TOF-SIMS wird das Sputterverhalten von Pu und U auf Metallfolien sowie in OPA und HCP systematisch untersucht und von XPS-Messungen begleitet werden. Am IPh sollen die Messungen für den quantitativen Vergleich von zwei- und dreistufigen Laseranregungsschemata aller umweltrelevanten Aktiniden fertiggestellt und entsprechende Werte für die rL-SNMS abgeleitet werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

- C. Sirleaf, F. Berg, M. Breckheimer, T. Reich: Investigation of geochemical interactions of plutonium with Opalinus Clay via TOF-SIMS and rL-SNMS, Plutonium Futures – The Science 2024, Charleston, USA (Vortrag)
- F. Berg, C. Sirleaf, M. Breckheimer, T. Reich: Analyzing the migration of plutonium in Opalinus Clay via TOF-SIMS and rL-SNMS, IMSIS Conference 2024, Münster (Poster)
- F. Berg, C. Sirleaf, M. Matejcek, M. Breckheimer, T. Reich: Untersuchung der geochemischen Wechselwirkungen von Plutonium mit Opalinustongestein und Zementstein mittels TOF-SIMS und rL-SNMS, Jahrestagung der GDCh-Fachgruppe Nuklearchemie 2024, Karlsruhe (Vortrag)
- M. Matejcek: Untersuchung der Diffusion von Plutonium in Zementstein und Analyse mittels TOF-SIMS und Laser-SNMS, 2024, Mainz (Masterarbeit)

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: TU Dresden, FR Chemie und Lebensmittelchemie, Professur für Anorganische Molekülchemie	Förderkennzeichen: 02 NUK 077A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt FENABIUM-II: Untersuchungen zu den Wechselwirkungen von f-Elementen mit biologisch relevanten Strukturmotiven: Ableitung grundlegender Struktur-Wirkprinzipien für eine Mobilisierung in der Umwelt, Teilprojekt A	
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlagenforschung Energie/Nukleare Sicherheitsforschung	
Laufzeit des Vorhabens 01.04.2023 bis 31.03.2026	Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.575.453,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Jan J. Weigand

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Verbundprojekt FENABIUM II zielt auf das grundlegende Verständnis der Wechselwirkungen zwischen f-Elementen mit bekannten und in biologischen Systemen häufig vorkommenden Strukturmotiven. Im Hinblick auf die potenziellen Gesundheitsrisiken infolge ihrer radioaktiven Strahlung und Schwermetalltoxizität ist dabei insbesondere ein Eintrag von Actinoiden (An) in die Nahrungskette von besonderer Relevanz. Im Verbundprojekt werden entsprechende bioinspirierte Modellverbindungen aufgebaut, die gebildeten f-Elementkomplexe strukturell charakterisiert und thermodynamische Kenngrößen bestimmt. Ferner sind Studien an ausgewählten Aminosäuren und Peptidsequenzen sowie an lebensmittelrelevanten Proteinen geplant. Die hierzu im Mittelpunkt stehende Biomolekülklasse stellen Caseine dar, die aus quantitativer Sicht wichtigste Gruppe von Milchproteinen. Die in Caseinen zahlreich vorkommenden Phosphoserinreste sind potenzielle Bindungsstellen für eine Koordination von Metallionen. Darüber hinaus wird die im biologischen System Milch ablaufende Assoziation der individuellen Caseine zu sogenannten Caseinmicellen und deren Einfluss auf das Bindungsverhalten gegenüber f-Elementen untersucht. Einen weiteren Schwerpunkt des Verbundprojektes bildet die Ausbildung und Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Im Verbundprojekt werden an der TU Dresden Modellliganden synthetisiert und deren Komplexbildung von f-Elementen untersucht. Weiterführend werden präparative Arbeiten zur Gewinnung von individuellen Caseinen sowie Caseinmicellen durchgeführt. Diese werden mit verschiedenen Charakterisierungsmethoden für die genaue Beschreibung der Verbindungen sowie Identifizierung der in Lösung und im festen Zustand vorliegenden Spezies untersucht. Es werden folgende Arbeiten durchgeführt:

- Synthese und Charakterisierung der vorgesehenen Ligandentypen.
- Darstellung und Charakterisierung von Ln- und An-Komplexen sowie von ausgewählten d-Elementen wie Fe(III), Zr(IV) und Hf(IV) sowohl im festen Zustand (Kristallstrukturanalyse, Festkörper-NMR) als auch in Lösung (Massenspektrometrie, IR- und Raman-Spektroskopie, UV/Vis- und NMR-spektroskopische Titrationsen).
- Darstellung und Charakterisierung phosphorylierter Aminosäuren sowie deren Metallkomplexen.
- Darstellung von Oligopeptiden mit typischen Sequenzmotiven von Caseinen und Charakterisierung ihrer Wechselwirkungen mit d- und f- Elementen.
- Isolation nativer Caseine aus Milch und Untersuchung des Bindungsverhaltens von d- und f-Elementen.

Neben den experimentellen Arbeiten bildet die Ausbildung und Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses einen wesentlichen Aspekt des Verbundprojektes. Dazu werden im Rahmen des Projektes als weiterführende Maßnahmen zwei Summer Schools und eine Wissensvermittlung in Form eines Radioökologie Open Online Moduls (♣ROOM) entwickelt.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

In der Weigand-Gruppe wurden die Arbeiten zur Synthese von phosphorylierten Aminosäuren und der Darstellung ihrer Komplexverbindungen fortgeführt. Die gezielte Einführung bzw. Entfernung geeigneter Schutzgruppen erlaubt eine systematische Variation der Ligandstruktur und der für die Koordination von Metallionen verfügbaren funktionellen Gruppen. Studien zur Zusammensetzung der Komplexverbindungen in Lösung wurden mit Hilfe der NMR-Spektroskopie durchgeführt. Dazu wurden La(III), Sm(III) und Lu(III) als Vertreter für frühe, mittlere und späte Seltenen Erdmetallionen eingesetzt. Vergleichbare Experimente wurden auch mit den Zucker-Aminosäure-Derivaten fortgesetzt.

In der Henle-Gruppe wurden die Arbeiten an Caseinmicellen sowie freien Caseinen, die aus der Milch verschiedener Tierarten isoliert wurden, fortgeführt. Die Beladungsversuche wurden mit dem Seltenen Erdmetallion Eu(III) sowie mit Uranyl(VI)-Ionen in Zusammenarbeit mit der Brunner- und Weigand-Gruppe fortgesetzt, wobei eine Abhängigkeit von der Tierart zu erkennen war. Zur besseren Beurteilung der Komplexbildungseigenschaften auf molekularer Ebene wurden unter anderem TRLFS-Messungen am HZDR sowie NMR-Studien in Zusammenarbeit mit AK Brunner durchgeführt. Ebenso wurden mit Experimenten zur Herstellung modifizierter Caseinmicellen als mögliche Transportsysteme für *f*-Elementionen begonnen. Darüber hinaus wurden die Untersuchungen zum Amyloid-Bildungsverhalten von Molkenproteinen Caseinen und deren Interaktionen mit *f*-Elementen fortgesetzt. Die thermodynamischen Eigenschaften der Bindung von Amyloid-fibrillären Proteinassoziaten an Europium konnten mit Hilfe von Batch-Adsorptionsexperimenten nachvollzogen werden. Zur vollständigen Charakterisierung der Bindung wurden in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Kersting Messungen mit Isothermaler Titrationskalorimetrie begonnen. Zusätzlich zu den oben erwähnten Arbeiten an Caseinmicellen wurden in der Brunner-Gruppe vordergründig detaillierte NMR-Experimente durchgeführt. Sowohl die Flüssigkeits- als auch die Festkörper-NMR-Spektroskopie wurden eingesetzt, um Wechselwirkungen von Phosphoserin sowie weiteren, für Caseine relevanten Aminosäuren mit *f*-Elementen zu untersuchen. Die Ergebnisse der Experimente erlauben die Struktur der gebildeten Komplexe auf atomarer Ebene zu bestimmen und ermöglichen die Detektion spezifischer Wechselwirkungen der Metallionen mit den Phosphat- und Carboxylatgruppen der untersuchten Aminosäuren, wobei sowohl die Komplexe in wässriger Lösung als auch in festen Präzipitaten detailliert untersucht wurden. Darüber hinaus wurden die detaillierten TRLFS-Messungen an den erhaltenen Präzipitaten in Zusammenarbeit mit der Stumpf-Gruppe am HZDR und der Henle-Gruppe fortgeführt.

Des Weiteren wurde das Grundgerüst für das Radioökologie Online-Modul ♠ ROOM auf der Lehr- und Lernplattform Opal erweitert und vor allem im Bereich „ROOM für Schüler und alle Interessierten“ Inhalte eingebaut, die im Folgenden auf weitere Bereiche übertragbar sind. Ein erster virtueller Laborrundgang vom Radionuklidlabor an der TU Dresden wurde erstellt, der derzeit mit zusätzlichen (auch interaktiven) Inhalten ausgestattet wird. Ferner wurden erste Sequenzen für kurze, darin eingebundene Erklärvideos erstellt.

4. Geplante Weiterarbeiten

- Darstellung von Modellliganden und spektroskopische Studien der Ligand-Metallion-Wechselwirkungen in Lösung sowie Durchführung von Kristallisationsexperimenten
- Titrations- und Präzipitationsexperimente zur Untersuchung der Wechselwirkung von phosphorylierten Aminosäuren mit Metallionen (Ca^{2+} , Eu^{3+})
- Isolierung individueller Caseine zur „bottom-up-Herstellung“ artifizieller Caseinmicellen mit definierten Eigenschaften sowie Herstellung von spezifischen amyloid-fibrillären Proteinassoziaten
- NMR-spektroskopische Untersuchungen an Caseinmicellen sowie isolierten Caseinen und kleinen Peptiden mit charakteristischen Caseinsequenzmotiven in Weiterführung der erfolgreichen Experimente an Phosphoserin als einfachstes Modellsystem
- Herstellung amyloid-fibrillärer Casein- und Molkenproteinassoziate und Untersuchungen der Wechselwirkungen mit Metallionen
- Strukturanalyse amyloid-fibrillärer Caseinassoziate hinsichtlich enthaltener Phosphatliganden

- Aufklärung von Struktur-Funktion Beziehungen in amyloid-fibrillären Casein- und Molkenproteinassoziaten
- Entwicklung von amyloiden Caseinassoziat-basierten hybriden Materialien und Untersuchung der Bindungsaffinität dieser zu Metallionen der *f*-Elemente
- ♣ROOM: zielgruppenspezifische Einordnung und Aufarbeitung von Lehrinhalten für das Online-Modul

5. Berichte, Veröffentlichungen

Konferenzposter:

J. Long, T. Schneider, K. Schwedtmann, M. Wenzel, P. Royla, J. J. Weigand; Functionalization of amino acids using (py)₂PO₂[OTf] and their interaction with *f*-elements; 10th International Conference on Nuclear and Radiochemistry – NRC10, 25.-30-08.2024, Brighton, UK.

A. Tikone, G. Schaper, M. Wenzel, J. J. Weigand; Influence of phosphorylation on the speciation of uranyl ions and self-organisation in the presence of 2-salicylidene glucosamine; 10th International Conference on Nuclear and Radiochemistry – NRC10, 25.-30-08.2024, Brighton, UK.

M. Wenzel, G. Schaper, A. Tikone, U. Schwarzenbolz, T. Henle, J. J. Weigand; Molecular level investigation of the formation of oxo-bridged trinuclear uranyl complexes; 10th International Conference on Nuclear and Radiochemistry – NRC10, 25.-30-08.2024, Brighton, UK.

J. Kunigkeit, J. Kretzschmar, E. Brunner; Investigating the Binding of *f*-Elements with Phosphorylated Compounds in Nutritional Components Using NMR Spectroscopy, 45th FGMR Annual Discussion Meeting and Joint Conference of the German, Danish, Polish, and Swedish Magnetic Resonance Communities; September 9th to 12th, 2024; Rostock, Germany

K. Seliverstova, L. Gohandreani, T. Henle; Interaction of free and micellar Casein with Europium, 52. Deutsche Lebensmittelchemietage; 16. - 18. September 2024, Freising; Lebensmittelchemie. 78. 2024 10.1002/lemi.202459213.

Q. Schmidt, T. Henle; β -lactoglobulin amyloid fibrils and their binding properties towards uranyl-ions, 52. Deutsche Lebensmittelchemietage; 16. - 18. September 2024, Freising; Lebensmittelchemie. 78. 2024 10.1002/lemi.202459233.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Helmholtz-Zentrum Dresden – Rossendorf Institut für Ressourcenökologie		Förderkennzeichen: 02 NUK 077B
Vorhabensbezeichnung: Untersuchungen zu den Wechselwirkungen von f-Elementen mit biologisch relevanten Strukturmotiven: Ableitung grundlegender Struktur-Wirkprinzipien für eine Mobilisierung in der Umwelt (FENABIUM II)		
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlagenforschung Energie 2020+ / Nukleare Sicherheits- und Entsorgungsforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2023 bis 31.03.2026	Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024	
Gesamtkosten des Vorhabens: 779.944,00 EUR	Projektleiter: PD Dr. Moritz Schmidt	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Verbundprojekt FENABIUM II zielt auf das grundlegende Verständnis der Wechselwirkungen zwischen f-Elementen mit bekannten und in biologischen Systemen häufig vorkommenden Strukturmotiven. Derartige Wechselwirkungen sind von großer Bedeutung für die Einschätzung einer Verbreitung dieser Elemente in Geo- und Biosystemen, insbesondere nach einer unbeabsichtigten Freisetzung. Im Hinblick auf die erhöhten Gesundheitsrisiken infolge ihrer radioaktiven Strahlung und Schwermetalltoxizität ist dabei insbesondere ein Eintrag von Actinoiden (An) in die Nahrungskette von besonderer Relevanz. Im hier konzipierten Verbundprojekt werden entsprechende bioinspirierte Modellverbindungen aufgebaut und die gebildeten f Elementkomplexe strukturell charakterisiert, um ein grundlegendes Verständnis der vorherrschenden Wechselwirkungen zu erlangen. Studien an Modellliganden sollen auf ausgewählte Aminosäuren übertragen werden, um einen grundlegenden Transfer der Erkenntnisse in biologische Gesamtsysteme zu erlauben. Die hierzu im Mittelpunkt stehende Biomolekülklasse werden Caseine sein, die aus quantitativer Sicht wichtigste Gruppe von Milchproteinen. Die in Caseinen zahlreich vorkommenden Phosphoserinreste sind potenzielle Bindungsstellen für eine Koordination von Metallionen. Ein weiterer wesentlicher Aspekt des Verbundprojektes ist die Ausbildung und Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Arbeitspaket 1:

Nachwuchsförderung

Arbeitspaket 2:

Synthese und Charakterisierung neuer Liganden

Arbeitspaket 3:

Koordinationsuntersuchungen

Arbeitspaket 4:

Bindungsstudien an individuellen Caseinen und Caseinmicellen

Arbeitspaket 5:

Modelling

Arbeitspaket 6:

Zusammenfassung und Bewertung

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Arbeitspaket 1:

Alle drei Doktorandenstellen am HZDR sind seit dem 15. November besetzt. Die Vorbereitung des ROOM Moduls laufen weiter. Herr Näder hat einen Forschungsaufenthalt am Paul-Scherrer-Institut in der Gruppe von Dr. Matthias Krack dazu genutzt seine Fertigkeiten im Bereich der *ab initio* MD-Berechnungen mit Actiniden zu entwickeln.

Arbeitspaket 2:

Am HZDR wurde der Ausgangsstoff Trimethylsilyl-2-mercaptoimidazol hergestellt und seine Reaktivität gegenüber Actiniden untersucht.

Arbeitspaket 3:

Die Untersuchung der Komplexe des *N,S*-Donorliganden Pyridin-2-thiolat (PyS) mit den tetravalenten Actiniden (An) Th-Pu werden finalisiert. Die Ergebnisse werden zurzeit in einem Manuskript zusammengefasst. Aufbauend auf dem PyS-System wurden Untersuchungen mit 2-Mercaptoimidazol (mt) begonnen. Es zeigte sich, dass die Synthese ausgehend vom Trimethylsilyl-2-mercaptoimidazol gegenüber tetravalenten Actiniden erfolgreich ist und Komplexe der Zusammensetzung $[An(mt)_4]$ (An = Th, U, Np) erhalten werden können. Die Komplexe zeigen D_{2d} Symmetrie um das Actinidatom, was besonders geeignet ist um Ligandenfeldparameter aus magnetischen Messungen zu erhalten.

Die Arbeiten zur Komplexierung von An(IV) mit dem Diphthalimidinylphenylphosphin-Liganden ((phthl)₂PPh) führen zu Komplexen des Typs $[AnCl_4((phthl)_2PPh)_2]$ (An = Th, U, Np, Pu). Verbindungen mit den ersten Transuran An-P-Bindungen konnten bereits mittels Einkristallröntgenstrukturanalyse untersucht werden.

Die direkte Umsetzung von $[AnCl_4(DME)_x]$ (An = Th, U, Np, Pu; x = 0, 2) mit Phthalimidin resultiert in hochsymmetrischen Komplex der Form $[AnCl_4(phthalimidin)_2]$. Diese Komplexe mit ungewöhnlichem sechsfach koordinierten Actinidatom werden hinsichtlich ihr Bindungseigenschaften mittels SQUID und HERFD-XANES untersucht.

Arbeitspaket 4:

Keine Beiträge von HZDR.

Arbeitspaket 5:

Die vollständige Bindungsanalyse mittels DFT wurde von den Komplexen des Typs $[An(mt)_4]$ (An = Th, Pa, U, Np, Pu) durchgeführt. Interessanterweise zeigten sich sehr ähnliche Bindungsmotive zwischen An-N und An-S im mt-System.

Die Ergebnisse der statischen Berechnungen zu den Amidinat- und Pyrophen-Systemen wurden veröffentlicht und sind als abgeschlossen zu betrachten. Die Arbeiten zur moleküldynamischen Beschreibung magnetischer Eigenschaften wurden fortgesetzt und ein Manuskript hierzu ist in Vorbereitung. Die Untersuchungen zu den Bindungseigenschaften der oben beschriebenen PyS-, (phthl)₂PPh und (phthl)PPh₂-Liganden laufen ebenfalls weiter, genauso wie die quantenchemische Berechnungen zur Bindung phosphorylierter Aminosäuren (SerP) in Zusammenarbeit mit dem AK Brunner.

Arbeitspaket 6:

Das dritte Projekttreffen hat am 16. Oktober an der TU Dresden stattgefunden, mit Beteiligung aller im Projekt beschäftigten Doktoranden und des Projektleiters.

4. Geplante Weiterarbeiten

Arbeitspaket 1:

Die Stellen sind vollständig besetzt. Zurzeit werden Auslandsaufenthalte für Herrn Balas und Herrn Sawallisch geplant.

Arbeitspaket 2:

Bisher keine weiteren Ligandsynthesen geplant.

Arbeitspaket 3:

Vergleichende HERFD-XANES und SQUID Messungen an den Verbindungen des Typs $[\text{An}(\text{mt})_4]$ und $[\text{AnCl}_4(\text{phthalimidin})_2]$ ($\text{An} = \text{Th}, \text{U}, \text{Np}, \text{Pu}$) sind geplant. Die hohe Symmetrie um das jeweilige Actinidatom ermöglicht es hier die Ligandfeldparameter aus magnetischen Messungen zu extrahieren. HERFD-XANES an der L-Kante des Cl-Atoms soll ergänzend zur M_4 -Kante der Actinide untersucht werden.

Arbeitspaket 4:

In Zusammenarbeit mit den Projektpartnern an der TUD sind erste lumineszenzspektroskopische Untersuchungen am HZDR zur Komplexierung von Eu(III) mit Casein und dessen Mizellen vorgesehen.

Arbeitspaket 5:

Die Vorhersage von Suszeptibilität und Ligandenfeldparametern der $[\text{An}(\text{mt})_4]$ Komplexe mittels CASSCF ist geplant. Wie oben bereits angesprochen sind weitere Optimierungen notwendig, um experimentelle Ergebnisse im Bereich der pNMR-Spektroskopie und SQUID-Magnetometrie besser nachvollziehen zu können. Auf dem Gebiet der NMR-Spektroskopie ist eine komplette Simulation von pNMR-Spektren der Actinid-Komplexe geplant. Auch die Durchführung weiterer MD-Rechnungen steht auf dem Programm der nächsten Monate. Strukturoptimierungen und Bindungsanalysen für die synthetisierten Komplexe laufen begleitend weiter.

Arbeitspaket 6:

Das vierte Projekttreffen ist für den 28. März 2025 am HZDR terminiert.

5. Berichte, VeröffentlichungenPublikationen in Zeitschriften mit peer review:

Tamara M. Duckworth, Robert Gericke, Peter Kaden, Luisa Köhler, **Adrian Näder**, Juliane März, Michael Patzschke, Thorsten Stumpf, Moritz Schmidt "Comparative Analysis of Tetravalent Actinide Schiff Base Complexes: Influence of Donor and Ligand Backbone on Molecular Geometry and Metal Binding", *Chemistry – A European Journal*, 2025, 31, e202403081

Hong, Boseok; **Näder, Adrian; Sawallisch, Till**; Bode, Tobias; Fichter, Sebastian; Gericke, Robert; Kaden, Peter; Patzschke, Michael; Stumpf, Thorsten; Schmidt, Moritz; März, Juliane "Structural and bonding analysis of homoleptic f-block metal amidinate complex reveals covalency in actinide bonding", *Inorganic Chemistry*, 2024, 63(38), 17488-17501.

Konferenzbeiträge:

Till Sawallisch, Series of Isostructural Bimetallic Actinide Complexes with the Phthalimidinyl Ligand, Vortrag, 10th International Conference on Nuclear and Radiochemistry – NRC10, 25.-30.08.2024, Brighton, UK.

Johannes Balas, Exploring the bonding properties of tetravalent actinide ($\text{Th} - \text{Pu}$) complexes with pyridine-2-thiolate as (N,S)-donor ligand, Poster, 10th International Conference on Nuclear and Radiochemistry – NRC10, 25.-30.08.2024, Brighton, UK.

J. Balas, *Synthese und Charakterisierung von Actinid-Komplexen mit (N,S)-Donorliganden*, Masterarbeit, Technische Universität Dresden, 27.10.2023.

J. März, *Bonding trends in early actinide (Th-Pu) complex series*, Plenarvortrag, Actinides 2023, 04.-08.06.2023, Golden, USA.

J. März, *The complex chemistry of light actinides*, Eingeladener Vortrag, Kolloquium Johannes Gutenberg-Universität Mainz, 10.07.2023, Mainz.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universität Leipzig, Ritterstr. 26, 04109 Leipzig		Förderkennzeichen: 02 NUK 077C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt FENABIUM-II: Untersuchungen zu den Wechselwirkungen von f-Elementen mit biologisch relevanten Strukturmotiven: Ableitung grundlegender Struktur-Wirkprinzipien für eine Mobilisierung in der Umwelt, Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2023 bis 31.03.2026		Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 517.053,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. B. Kersting

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Die zentrale Fragestellung des Forschungsverbundes ist das tiefgreifende Verständnis der Wechselwirkungen zwischen f-Elementen und in biologischen Systemen häufig vorkommenden Strukturmotiven (hier natürlich vorkommende Casein-Proteine). Im Teilprojekt C steht die Koordinationschemie von f-Elementen (Actinoide und Lanthanoid-Homologe) mit multifunktionellen Amino-Säure/Calix[4]aren-Liganden als Modelle für natürlich vorkommende Casein-Proteine im Vordergrund des Interesses, die auch eine detaillierte Untersuchung von kooperativen Effekten bei einer gezielten Variation der zu Grunde liegenden Aminosäuren, deren Anzahl sowie der Präorganisation erlauben.

Die Arbeitsziele beinhalten die Synthese der Liganden und ausgewählter 4f- und 5f-Blockelement-Komplexe, experimentelle und theoretische Studien des Komplexbildungsverhaltens in Lösung und die spektroskopische und strukturelle Charakterisierung der erhaltenen Verbindungen. Es sind thermodynamische Parameter der Komplexbildungsreaktionen und Gleichgewichte zu ermitteln, um Struktur-Eigenschafts-Beziehungen und Verteilungs- und Transportmechanismen in Hinblick auf eine mögliche Mobilisierung von Radionukliden in umweltrelevanten Systemen (z.B. Eintrag in Nahrungsketten) abzuleiten.

Die Arbeiten werden in enger Kooperation mit den Verbundpartnern am HZDR (Prof. Dr. T. Stumpf) und der TU-Dresden (Prof. Dr. J. J. Weigand, Prof. Dr. T. Henle, Prof. Dr. E. Brunner) durchgeführt.

FKZ: 02NUK077A

FKZ: 02NUK077B

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Es gibt 5 Arbeitspakete, die im Antrag detailliert beschrieben sind. Unsere Arbeitsgruppe ist in die Arbeitspakete 1, 2 und 3 involviert.

AP 1: Nachwuchsförderung

AP 2: Synthese und Charakterisierung neuer Liganden

AP 3: Koordinationsuntersuchungen

AP 4: Bindungsstudien an individuellen Caseinen und Caseinmicellen

AP 5: Modellierung

AP 6: Zusammenfassung und Bewertung

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum wurden folgende Arbeiten durchgeführt:

zu AP1: Herr Marius Bastian, Lehramtsstudent an der Universität Leipzig, konnte als weitere Nachwuchskraft für das FENABIUM-Projekt gewonnen werden. Herr Bastian hat im Rahmen seiner Staatsexamensarbeit erste Arbeiten zum „ROOMS“-Teilprojekt (gemeinsam mit TU Dresden, Linda Götzke, Prof. J. Weigand) aufgenommen. Er hat z.B. Experteninterviews mit den Projektleitern zur Chemie der f-Elemente durchgeführt und Videoaufzeichnungen erstellt, die zukünftig für eine online-Lernplattform genutzt werden können.

Es arbeiteten sechs Studenten (Christopher Fischer, Johannes Dörer, Linus Lohs, Gwen Minute, Josie Franks, Marius Bastian) im FENABIUMII-Projekt. Sie wurden durch meine Doktoranden Lennart Günzel, Josef Taut, und André Busching betreut.

Herr M.Sc. Josef Taut, Doktorand im FENABIUM-Projekt, hat seine Dissertation erstellt und am 9. November 2024 an der Fakultät für Chemie und Mineralogie eingereicht. Er hat das FENABIUM-II-Projekt am 30.09.2024 verlassen, und arbeitet seit dem 1.10.24 in der freien Wirtschaft. Frau Gwen Minute (Athens, Ohio (USA), hat Ihre Masterarbeit (Joint Master-Programm Uni-Leipzig/Uni Athens/Ohio, 1.4.24-30.09.24) am 17. Dezember 2024 erfolgreich verteidigt.

AP2: Literaturrecherchen wurden durchgeführt, um den „Stand der Forschung“ zu aktualisieren. Weitere Aminosäure-funktionalisierte Calix[4]aren-Liganden wurden hergestellt und die Synthese-verfahren optimiert.

AP3: Es konnten erste Uranyl-Komplexe mit Aminosäure-funktionalisierten Calix[4]aren-Liganden hergestellt, isoliert und charakterisiert werden. Es konnten auch die ersten Zirkonium(IV)-Calix[4]aren-Komplexe erhalten werden, die als Surrogate für Verbindungen des Plutonium(IV) dienen können. Die spektroskopischen Eigenschaften und thermodynamische Parameter einiger der erhaltenen Verbindungen wurden zusammen mit den Kooperations-Partnern in Dresden (Prof. Henle, Prof. Weigand, Prof. Stumpf) oder Leipzig (Prof. Kersting) bestimmt. Somit konnte ein wichtiger Meilenstein erreicht werden. Wir konnten im Berichtszeitraum eine wissenschaftliche Publikation erstellen, die wir im Dezember 2024 in der Zeitschrift „*Journal of Materials Chemistry C*“ eingereicht haben (s.u.).

4. Geplante Weiterarbeiten

Zurzeit arbeiten drei Doktoranden (M.Sc. Lennart Günzel, M.Sc. André Busching, M.Sc. Richard Schlädt) im FENABIUM II (C) - Projekt. In den nächsten 6 Monaten soll die Synthese und Funktion-alisierung der Calixaren[4]liganden weitgehend abgeschlossen werden. Es sollen insbesondere auch die vielversprechenden Koordinationsuntersuchungen mit Uranyl- und Zirkonium(IV)-Ionen fortgeführt werden. Bindungsstudien an individuellen Caseinen und Caseinmicellen sollen durchgeführt werden. Wir werden in Zusammenarbeit mit dem HZDR (Prof. Cornelius Fischer, Zweigstelle Leipzig) weitere radiochemische Arbeiten durchführen (Komplexierung von Calix[4]aren-liganden mit $^{152}\text{Eu}^{3+}$ -Ionen zur Bestimmung von Komplexbildungskonstanten mit LSC (liquid scintillation counting)).

5. Berichte, Veröffentlichungen

Im Berichtszeitraum haben wir eine wissenschaftliche Arbeit erstellt, die am 14. Oktober 2024 bei „*Journal of Materials Chemistry C*“ eingereicht und am 13.01.25 angenommen wurde: *Luminescent Lanthanide Complexes supported by Ditopic Schiff-Base/Calix[4]arene Macrocycles: Synthesis, Structure, and Luminescence properties of $[\text{Ln}_2(\text{H}_2\text{L}^2)(\text{H}_2\text{O})_2]$ ($\text{Ln}=\text{La}, \text{Eu}, \text{Tb}, \text{Yb}$)*, C. Zocher, J. Taut, C. Laube, M. Börner, P. Melix, S. Ullmann, B. Abel, R. Tonner-Zech, B. Kersting, *J. Mater. Chem. C*, **2025**, DOI: 10.1039/D4TC04407J

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Forschungszentrum Jülich Wilhelm-Johnen-Straße, 52428 Jülich	Förderkennzeichen: 02 NUK 088A
Vorhabensbezeichnung: Verständnis von Struktur, Stabilität und Redox in Hochabbrandregionen von abgebrannten Mischoxid-Kernbrennstoffen (Transient)	
Zuordnung zu den FuE-Feldern des Förderprogramms: Grundlegende FuE–Arbeiten in der nuklearen Sicherheits– und Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt, im Rahmen des 7. Energieforschungsprogramms „Innovationen für die Energiewende	
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2023 bis 09.04.2027	Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 573.735,00 EUR	Projektleiter: Herr. Dr. Gabriel Murphy

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Der folgende Projektvorschlag "TRANSIENT" zielt darauf ab, ein vertieftes Verständnis der Struktur, Stabilität und Integrität von abgebrannten Mischoxid-(MOX) Brennstoff in Bezug auf die langfristige Lagerung in einem geologischen Endlager zu entwickeln. Abgebrannte MOX-Brennstoffe weisen nachweislich ein höheres Spaltproduktinventar auf als Standard-Leichtwasserreaktor-Brennstoffe (LWR). Dies führt zu einer größeren Menge an Spaltprodukten in der „instant release fraction“ (IRF), die bei einem Versagen des Endlagerbehälters für abgebrannte MOX-Brennstoffe in das Umfeld des Endlagers freigesetzt werden können.¹ Im Gegensatz zu abgebrannten Standard-LWR-Brennstoffen weist MOX-Brennstoff eine spezifische heterogene Struktur auf, darunter das Auftreten der „High burnup structure“ (HBS) in der Umgebung von „Plutoniuminseln“ (aus dem MIMAS Fabrikationsprozess bedingte plutoniumreiche Aggregate), deren Bildungsrate mit dem Brennstoffabbrand zunimmt. Das Gesamtziel des vorgeschlagenen Projekts besteht darin, die Rolle und Bedeutung der HBS und der „Plutoniuminseln“ für die Stabilität des MOX-Brennstoffs und die anschließende potenzielle Freisetzung von Radionukliden in das Nahfeld eines tiefeingeologischen Endlagers aufzuklären.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Das Projekt wird in zwei direkte Teilprojekte unterteilt, die sich mit der Synthese, Untersuchung und Charakterisierung von Modellsystemen (AP1) und der Untersuchung von bestrahlten und nicht bestrahlten MOX-Proben (AP2) befassen. Ein drittes Teilprojekt (AP3) ist der Entwicklung und Ausbildung von Studenten im Rahmen des Projekts gewidmet, einschließlich des Informationsaustauschs und der Teilnahme an nationalen und internationalen Konferenzen zur Verbreitung der Ergebnisse. AP1 wird zwischen dem FZJ-IEK6 und dem HZDR Dresden (Projektteilnehmer 1) durchgeführt, wobei die jeweiligen Projektleiter, Dr. Gabriel Murphy und Dr. Nina Huittinen (HZDR), die Arbeiten im Rahmen dieses Arbeitsprojekts gemeinsam betreuen und auch den Doktoranden für dieses Arbeitsprojekt gemeinsam betreuen werden. AP2 wird zwischen dem FZJ-IEK6 und dem SCK-CEN (Projektteilnehmer 2) durchgeführt, wobei die jeweiligen Projektleiter, Dr. Gabriel Murphy und Dr. Gregory Leinders (SCK-CEN), die Arbeiten an diesem Arbeitsprojekt gemeinsam betreuen und auch den Doktoranden für dieses Arbeitsprojekt gemeinsam betreuen.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

In den letzten sechs Monaten, seit Juni 2024, haben die beiden Doktoranden von Transient Projekt ihre Anstrengungen zur Synthese von simulierten MOX-Materialien und UO_2 -basierten Nanopartikeln verstärkt. Diese Materialien wurden einer hochauflösenden Messung an der HZDR-ROBL-Synchrotron beamline am ESRF in Grenoble, Frankreich, unterzogen. Zwei Experimente wurden mit hochauflösender Röntgenspektroskopie (XAS_ und -beugung (S-XRD) durchgeführt. Beide Doktoranden nahmen an den Experimenten teil, während das Röntgenabsorptions-Experiment zusätzlich von den Transient-PIs Dr. Gabriel Murphy und Prof. Dr. Nina Huittinen begleitet wurde. Die Ergebnisse bestätigten den erfolgreichen Nachweis der Synthesemethoden für simulierte MOX-Materialien sowie für UO_2 -basierte Nanopartikel, die für AP1 und AP2 des Transient-Projekts erforderlich sind und für die Forschungsziele der Doktoranden von Bedeutung sind. Ende Januar wechselte der Doktorand Egor Iwaschko zum Transient Projektpartner SCK-CEN, um Forschungen zu abgebrannten MOX-Brennstoffen im Rahmen von AP2 zu beginnen. Im Rahmen von AP3 nahmen beide Doktoranden im Oktober an Karrierentwicklungs Konferenz der Helmholtz-Gemeinschaft in Frankfurt teil. Der Kurs war darauf ausgerichtet, ihre berufliche Entwicklung als junge Nuklearwissenschaftler zu fördern.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die ersten Experimente mit abgebrannten Brennstoffen im Rahmen von AP2, die am SCK-CEN von Doktorand Egor Iwaschko durchgeführt werden, sollen Anfang Februar beginnen und planmäßig verlaufen. Hochtemperatur-Röntgenbeugungsexperimente (HT-XRD) werden am FZJ-IFN2 von Doktorand Kevin Stuke durchgeführt, um die Stabilität von UO_2 -Nanopartikelmaterialien in ihrer frischen sowie dotierten Form zu bestimmen und so das Verständnis der Hochabbrandstruktur in MOX (AP1) zu unterstützen. Hochauflösende SEM- und WDX-Experimente zielen darüber hinaus auf die Bestimmung der Zusammensetzung von Nanopartikelmaterialien ab. Ein am ESRF beantragtes Synchrotron-Experiment wurde an der Beamline BM20 genehmigt und wird im Juli 2025 zur Untersuchung von Cs-dotierten UO_2 -Nanopartikeln durchgeführt (AP1). Weitere Arbeiten werden sich mit der Untersuchung der mikrostrukturellen Variationen von MOX-Materialien befassen, die am FZJ-IFN2 hergestellt wurden, wobei insbesondere die Auswirkungen eines variablen Sauerstoffpotenzials zur Simulation von SNF-Bedingungen analysiert werden (AP1). Alle Doktoranden werden an der Journées des Actinides-Konferenz in Annecy, Frankreich, teilnehmen, auf der Arbeiten aus dem Transient-Projekt präsentiert werden (AP3).

5. Berichte, Veröffentlichungen

Bislang gibt es nichts zu berichten.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Helmholtz-Zentrum Dresden - Rossendorf e.V. Bautzner Landstraße 400, 01328 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 088B
Vorhabensbezeichnung: Verständnis von Struktur, Stabilität und Redox in Hochabbrandregionen von abgebrannten Mischoxid-Kernbrennstoffen (TRANSIENT) Teilprojekt B: HZDR		
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlegende FuE–Arbeiten in der nuklearen Sicherheits– und Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt, im Rahmen des 7. Energieforschungsprogramms „Innovationen für die Energiewende“		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2023 bis 09.04.2027		Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 34.920,00 EUR		Projektleiter: Prof. Nina Maria Huittinen

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Der folgende Projektvorschlag "TRANSIENT" zielt darauf ab, ein vertieftes Verständnis der Struktur, Stabilität und Integrität von abgebrannten Mischoxid-(MOX) Brennstoff in Bezug auf die langfristige Lagerung in einem geologischen Endlager zu entwickeln. Abgebrannte MOX-Brennstoffe weisen nachweislich ein höheres Spaltproduktinventar auf als Standard-Leichtwasserreaktor-Brennstoffe (LWR). Dies führt zu einer größeren Menge an Spaltprodukten in der „instant release fraction“ (IRF), die bei einem Versagen des Endlagerbehälters für abgebrannte MOX-Brennstoffe in das Umfeld des Endlagers freigesetzt werden können. Im Gegensatz zu abgebrannten Standard-LWR-Brennstoffen weist MOX-Brennstoff eine spezifische heterogene Struktur auf, darunter das Auftreten der „High burnup structure“ (HBS) in der Umgebung von „Plutoniuminseln“ (aus dem MIMAS Fabrikationsprozess bedingte plutoniumreiche Aggregate), deren Bildungsrate mit dem Brennstoffabbrand zunimmt. Das Gesamtziel des vorgeschlagenen Projekts besteht darin, die Rolle und Bedeutung der HBS und der „Plutoniuminseln“ für die Stabilität des MOX-Brennstoffs und die anschließende potenzielle Freisetzung von Radionukliden in das Nahfeld eines tiefeingeologischen Endlagers aufzuklären.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Das Projekt wird in zwei direkte Teilprojekte unterteilt, die sich mit der Synthese, Untersuchung und Charakterisierung von Modellsystemen (AP1) und der Untersuchung von bestrahlten und nicht bestrahlten MOX-Proben (AP2) befassen. Ein drittes Teilprojekt (AP3) ist der Entwicklung und Ausbildung von Studenten im Rahmen des Projekts gewidmet, einschließlich des Informationsaustauschs und der Teilnahme an nationalen und internationalen Konferenzen zur Verbreitung der Ergebnisse. AP1 wird zwischen dem FZJ-IEK6 und dem HZDR Dresden (Projektteilnehmer 1) durchgeführt, wobei die jeweiligen Projektleiter, Dr. Gabriel Murphy und Dr. Nina Huittinen (HZDR), die Arbeiten im Rahmen dieses Arbeitsprojekts gemeinsam betreuen und auch den Doktoranden für dieses Arbeitsprojekt gemeinsam betreuen werden. AP2 wird zwischen dem FZJ-IEK6 und dem SCK-CEN (Projektteilnehmer 2) durchgeführt, wobei die jeweiligen Projektleiter, Dr. Gabriel Murphy und Dr. Gregory Leinders (SCK-CEN), die Arbeiten an diesem Arbeitsprojekt gemeinsam betreuen und auch den Doktoranden für dieses Arbeitsprojekt gemeinsam betreuen.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1: Der am Projekt beteiligte Doktorand intensivierte seine Arbeiten zur Synthese von simulierten MOX-Materialien und UO_2 -basierten Nanopartikeln. Diese Materialien wurden an der ROBL-Beamline am ESRF in Grenoble hochauflösenden Analysen unterzogen. Zwei Experimente mit Röntgenabsorptionsspektroskopie (XAS) und Synchrotron-Röntgenbeugung (S-XRD) wurden durchgeführt. Beide Doktoranden des Transient-Projekts waren an den Experimenten beteiligt, wobei das Röntgenabsorptions-Experiment zusätzlich von den Transient-PIs Dr. Gabriel Murphy und Prof. Dr. Nina Huittinen begleitet wurde. Die Ergebnisse bestätigten den erfolgreichen Nachweis der entwickelten Synthesemethoden für die simulierten MOX-Materialien und die UO_2 -basierten Nanopartikel, die für AP1 und AP2 des Transient-Projekts erforderlich sind und eine zentrale Rolle für die Forschungsziele der Doktoranden spielen.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1: Doktorand Kevin Stuke führt Hochtemperatur-Röntgenbeugungsexperimente (HT-XRD) am FZJ-IFN2 durch, um die Stabilität von UO_2 -Nanopartikeln sowohl in ihrer reinen als auch in dotierter Form zu untersuchen. Diese Analysen tragen zum besseren Verständnis der Hochabbrandstruktur in MOX-Materialien bei. Zusätzlich werden hochauflösende SEM- und WDX-Messungen durchgeführt, um die Zusammensetzung der Nanopartikelmaterialien präzise zu bestimmen.

Ein am ESRF beantragtes Synchrotron-Experiment an der Beamline BM20 wurde genehmigt und ist für Juli 2025 geplant. Dabei sollen Cs-dotierte UO_2 -Nanopartikel synthetisiert und untersucht werden. Darüber hinaus sind weitere Arbeiten zur Analyse mikrostruktureller Variationen von MOX-Materialien vorgesehen. Besonders im Fokus steht dabei die Untersuchung der Auswirkungen eines variablen Sauerstoffpotenzials zur Simulation von SNF-Bedingungen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Gesellschaft für Reaktorsicherheit, (GRS) gGmbH, Schwerthnergasse 1, 50667 Köln		Förderkennzeichen: 02 NUK 089A
Vorhabensbezeichnung: Räumlich aufgelöste <u>S</u> pektroskopien zur <u>I</u> dentifizierung von <u>G</u> renzflächenprozessen und Spezies <u>3</u> -wertiger <u>L</u> anthaniden und Actiniden (SPIEG3L)		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgungsforschung		
Laufzeit des Vorhabens: von 01.04.2024 bis 30.09.2027		Berichtszeitraum: von 01.07.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 974'690,00 EUR		Projektleiter: Dr. Susan Britz

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Transporteigenschaften von Radionukliden (RN) sind in der Langzeitsicherheitsanalyse (LSA) essenziell zur realitätsnahen Modellierung von potentiellen Freisetzungsszenarien aus einem Endlager für radioaktive Abfälle. Dafür werden neben hydrogeologischen Informationen u.a. elementspezifische, thermodynamische Datensätze für alle langzeitsicherheitsrelevanten RN benötigt. Diese Daten sind nur im Verbund mit einem Prozessverständnis auf molekularer Ebene vertrauenswürdig und liefern mit den vorhandenen Codes zur LSA belastbare Prognosen.

Das Gesamtziel des Vorhabens ist die Behebung von Defiziten bei der Identifizierung und Charakterisierung von Sorptions-, Inkorporations- sowie Migrationsprozessen, Bindungsformen und Komplexstrukturen der Oberflächenspezies sowie der Lösungsspeziation der dreiwertigen f-Elemente Cm(III), Am(III), Eu(III), jeweils in Abhängigkeit vom geochemischen Milieu. In einer mehrstufigen Herangehensweise soll eine direkte Kopplung von spektroskopischen Verfahren (z.B. Time-resolved Laser-induced Fluorescence Spectroscopy) und Methoden zur räumlichen Auflösung (2D via Mikroskopien & 3D via Tomographien) entwickelt und umgesetzt werden. Die parallelen Messungen an unterschiedlichen dreiwertigen f-Elementen gestatten die Verifikation der chemischen Analogie auf dem Gebiet der Oberflächen- & Inkorporationsreaktionen, die üblicherweise vorausgesetzt wird. Es soll so eine laterale sowie vertikale ortsauflösende Identifizierung von Oberflächenkomplexen (und deren Bindungsformen) sowie Sekundärphasen und Lösungskomplexen ermöglicht werden. Die Bestimmung von Sorptions- und Transportprozessen unter variierenden, naturnahen geochemischen Bedingungen sowie von Oberflächenkomplexen steht im Fokus. Durch die Ergebnisse können bevorzugte Mineraloberflächen, Sorptions- und Mobilisationsprozesse in komplexen Systemen lokalisiert und identifiziert werden. Weitere zentrale Ziele sind die Nachwuchsförderung, der Wissenstransfer und Kompetenzerhalt.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

- AP 1: Aufbau eines Kompetenznetzwerkes
- AP 2: Bewertung der Fachliteratur
- AP 3: Säulenexperimente, μ CT, GeoPET
- AP 4: Probenpräparation & Spektroskopie
- AP 5: Inkorporationsprozesse
- AP 6: Entwicklung der Speziationsmodelle
- AP 7: Reaktive Stofftransportmodellierung
- AP 8: Koordination, Dokumentation
- AP 9: Wissenschaftsdokumentation

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP 1: Die Vorlesung an der TU Clausthal wurde erfolgreich abgeschlossen. Sie soll nun nicht mehr als Wahlpflicht, sondern als Pflichtmodul in den Vorlesungsplan übernommen werden.
- AP 3: AHF Analysentechnik konnte erste Säulen zur Verfügung stellen. Diese wurden erfolgreich getestet und haben sich als vielversprechend herausgestellt. Potentiometrische Titrations wurden gestartet. Es wurde Kontakt zu verschiedenen Herstellern von online Monitoring Systemen aufgenommen, um die automatische Datenaufzeichnung von Eu/Y Transportversuchen sowie Säulentitrations zu installieren.
- AP 4: Es wurden Testproben mit verschiedenen Harzen präpariert und an die Partner zur Überprüfung der Eignung für anschließende Laser- und spektroskopische Methoden übergeben. Es wurde bisher keine signifikante Erhöhung des Messuntergrundes berichtet, die durch die Harze verursacht wurden. Fixierung der Proben durch Harz und Schockfrosten mit Flüssigstickstoff werden als sinnvoll erachtet, wobei die letztere Methode am vielversprechendsten ist.
- AP 8: Es wurde erfolgreich in Braunschweig vom 8.-9.10.2024 das SPIEG3L Kick-off mit allen Partnern durchgeführt.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP 2: Abschluss und Koordinierung der Literaturrecherche.
- AP 3: Aufbau eines Monitoringsystems und damit verbunden erste Säulentitrationsversuche.
- AP 4: Durchführung erster Säulenversuche inkl. Probenpräparation für die Partner.
- AP 8: Teilnahme am Projektreffen beim HZDR.

5. Berichte, Veröffentlichungen

keine

Zuwendungsempfänger: Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e.V., Bautzner Landstrasse 400, 01328 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 089B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt SPIEG3L: Räumlich aufgelöste Spektroskopien zur Identifizierung von Grenzflächenprozessen und Spezies 3-wertiger Lanthaniden und Actiniden, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgungsforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2024 bis 30.09.2027	Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024	
Gesamtkosten des Vorhabens: 505.389,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Vinzenz Brendler	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Transporteigenschaften von Radionukliden (RN) sind in der Langzeitsicherheitsanalyse (LSA) essenziell zur realitätsnahen Modellierung von potentiellen Freisetzungsszenarien aus einem Endlager für radioaktive Abfälle. Dafür werden neben hydrogeologischen Informationen u.a. elementspezifische, thermodynamische Datensätze für alle langzeitsicherheitsrelevanten RN benötigt. Diese Daten sind nur im Verbund mit einem Prozessverständnis auf molekularer Ebene vertrauenswürdig und liefern mit den vorhandenen Codes zur LSA belastbare Prognosen. Das Gesamtziel des Vorhabens ist die Behebung von Defiziten bei der Identifizierung und Charakterisierung von Sorptions-, Inkorporations- sowie Migrationsprozessen, Bindungsformen und Komplexstrukturen der Oberflächenspezies sowie der Lösungsspeziation der dreiwertigen f-Elemente Cm(III), Am(III), Eu(III), jeweils in Abhängigkeit vom geochemischen Milieu. In einer mehrstufigen Herangehensweise soll eine direkte Kopplung von spektroskopischen Verfahren (z.B. TRLFS) und Methoden zur räumlichen Auflösung (2D via Mikroskopien & 3D via Tomographien) entwickelt und umgesetzt werden. Die parallelen Messungen an unterschiedlichen dreiwertigen f-Elemente gestatten die Verifikation der chemischen Analogie auf dem Gebiet der Oberflächen- & Inkorporationsreaktionen, die üblicherweise vorausgesetzt wird. Es soll so eine laterale sowie vertikale ortsauflösende Identifizierung von Oberflächenkomplexen (und deren Bindungsformen) sowie Sekundärphasen und Lösungskomplexen ermöglicht werden. Die Bestimmung von Sorptions- und Transportprozessen unter variierenden, naturnahen geochemischen Bedingungen sowie von Oberflächenkomplexen steht im Fokus. Durch die Ergebnisse können bevorzugte Mineraloberflächen, Sorptions- und Mobilisationsprozesse in komplexen Systemen lokalisiert und identifiziert werden. Weitere zentrale Ziele sind die Nachwuchsförderung, der Wissenstransfer und Kompetenzerhalt.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

AP 1: Aufbau eines Kompetenznetzwerkes
AP 2: Bewertung der Fachliteratur
AP 3: Säulenexperimente, μ CT, GeoPET
AP 4: Probenpräparation & Spektroskopie
AP 5: Inkorporationsprozesse
AP 6: Entwicklung der Speziationsmodelle
AP 7: Reaktive Stofftransportmodellierung
AP 8: Koordination, Dokumentation
AP 9: Wissenschaftsdokumentation

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Etablierung einer Kooperation zu AFM mit der Universität Durham / Prof. Voitechovsky.
- AP2: Fortführung der Literaturrecherche
- AP3: Präparation von Muscovit-Proben für Anlösungsexperimente. Durchführung von Anlösungsexperimenten, Schlussfolgerungen für weitere experimentelle Herstellung modifizierter Topografien. Analyse der resultierenden Mikrotopografien mit VSI-Analytik.
- AP4: Schlussfolgerungen aus Probenpräparation und Träger-Montierung für VSI-Analyse (AP3) bzgl. Verwendung für Spektromikroskopie. Entwicklung einer Methodik zur Probenpräparation, -markierung und Transportstabilisierung.
- AP8: Kickoff-Meeting bei GRS Braunschweig (8./9. 10. 2024)

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP2: Fertigstellung der Literaturrecherche inklusive Bewertung.
- AP3: Einarbeitung in AFM, TRLFS und Autoradiographie
- AP4: Vorbereitung und Charakterisierung von Albit und Muskovit für Sorptionsexperimente mit den Lanthaniden Eu, Nd und Lu, Durchführung und Auswertung dieser Versuche
- AP8: Projekttreffen am HZDR (2. Quartal 2025)

5. Berichte, Veröffentlichungen

keine

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Friedrich-Schiller-Universität Jena		Förderkennzeichen: 02 NUK 089C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt SPIEG3L: Räumlich aufgelöste Spektroskopien zur Identifizierung von Grenzflächenprozessen und Spezies 3-wertiger Lanthaniden und Actiniden, Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgungsforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2024 bis 31.03.2027		Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 302.379,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Thorsten Schäfer

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Transporteigenschaften von Radionukliden (RN) sind in der Langzeitsicherheitsanalyse (LSA) essenziell zur realitätsnahen Modellierung von potentiellen Freisetzungsszenarien aus einem Endlager für radioaktive Abfälle. Dafür werden neben hydrogeologischen Informationen u.a. elementspezifische, thermodynamische Datensätze für alle langzeitsicherheitsrelevanten RN benötigt. Diese Daten sind nur im Verbund mit einem Prozessverständnis auf molekularer Ebene vertrauenswürdig und liefern mit den vorhandenen Codes zur LSA belastbare Prognosen.

Das Gesamtziel des Vorhabens ist die Behebung von Defiziten bei der Identifizierung und Charakterisierung von Sorptions-, Inkorporations- sowie Migrationsprozessen, Bindungsformen und Komplexstrukturen der Oberflächenspezies sowie der Lösungsspeziation der dreiwertigen f-Elemente Cm(III), Am(III), Eu(III), jeweils in Abhängigkeit vom geochemischen Milieu. In einer mehrstufigen Herangehensweise soll eine direkte Kopplung von spektroskopischen Verfahren (z.B. Time-resolved Laser-induced Fluorescence Spectroscopy) und Methoden zur räumlichen Auflösung (2D via Mikroskopien & 3D via Tomographien) entwickelt und umgesetzt werden. Die parallelen Messungen an unterschiedlichen dreiwertigen f Elemente gestatten die Verifikation der chemischen Analogie auf dem Gebiet der Oberflächen- & Inkorporationsreaktionen, die üblicherweise vorausgesetzt wird. Es soll so eine laterale sowie vertikale ortsauflösende Identifizierung von Oberflächenkomplexen (und deren Bindungsformen) sowie Sekundärphasen und Lösungskomplexen ermöglicht werden. Die Bestimmung von Sorptions- und Transportprozessen unter variierenden, naturnahen geochemischen Bedingungen sowie von Oberflächenkomplexen steht im Fokus. Durch die Ergebnisse können bevorzugte Mineraloberflächen, Sorptions- und Mobilisationsprozesse in komplexen Systemen lokalisiert und identifiziert werden. Weitere zentrale Ziele sind die Nachwuchsförderung, der Wissenstransfer und Kompetenzerhalt.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

- AP 1: Aufbau eines Kompetenznetzwerkes
- AP 2: Bewertung der Fachliteratur
- AP 3: Säulenexperimente, μ CT, GeoPET
- AP 4: Probenpräparation & Spektroskopie
- AP 5: Inkorporationsprozesse
- AP 6: Entwicklung der Speziationsmodelle
- AP 7: Reaktive Stofftransportmodellierung
- AP 8: Koordination, Dokumentation
- AP 9: Wissenschaftsdokumentation

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1: Kickoff-Meeting vom 08.10-09.10 in Braunschweig zur gegenseitigen Vorstellung aller Projektpartner und Planung der Säulenversuche

AP 2: Finalisierung der Bewertung der Fachliteratur: Inkorporations- und Migrationsprozesse von Eu(III), Cm(III) und Am(III) in natürlichen Gesteinen, Recherche zu bisher durchgeführten Sorptionsexperimenten an verschiedenen Gesteinen, Sorptionsverhalten von Eu an Silikatproben mit hohem Bariumgehalt, Bewertung der Fachliteratur zu Interferenzminimierung bei ICP-MS-Bestimmung von Eu(III), Eu-Elementanalyse beeinflussende Faktoren, Sorptionsexperimente von Lanthaniden, insbesondere Europium auf natürlichen Gesteinen.

AP 4: Probenpräparation & Spektroskopie: Elementbestimmung von Granit mittels LA-ICP-MS-Analyse, Ermittlung der Ablationsparameter (Spot Size, Vortriebsgeschwindigkeit, Laserleistung) der Laserablation auf NIST-Standards, Charakterisierung der Oberflächen der ablatierten NIST-Standards mittels Weißlichtinterferometrie am HZDR in Leipzig, Methodenentwicklung für Europium-Bestimmung mittels LA-ICP-MS, Experimente zur Bestimmung der kleinstmöglichen lateralen und vertikalen Auflösung der Laserablation auf Si-basierenden Proben

4. Geplante Weiterarbeiten

AP 1: Arbeitstreffen in Dresden und Jena im 1. Halbjahr 2025.

AP2: Abschluss der Arbeiten zur Bewertung der Fachliteratur zu Interferenzminimierung bei ICP-MS-Bestimmung von Eu(III), Inkorporations- und Migrationsprozessen von Eu(III), Cm(III) und Am(III) in natürlichen Gesteinen

AP4: Versuche zur Einbettung der Proben in Harz zur Fixierung, Test der Ablationseigenschaften verschiedener Epoxidharze zur Einbettung der Säulen für post-mortem-Analysen, Sorptionsexperimente von Europium auf natürlichen Gesteinsproben (Quarz, Granit), Methodenentwicklung für Mappings mittels LA-ICP-MS, Experimente für Depth Profiling von natürlichen Gesteinsproben (Quarz, Muskovit) via LA-ICP-MS, Methodenentwicklung für Kratercharakterisierung mittels Weißlichtinterferometrie und REM.

5. Berichte, Veröffentlichungen

- keine

2.3 Strahlenforschung

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH Planckstraße 1, 64291 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 054A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt VERCHROMT II: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung II, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2020 bis 31.12.2024		Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 935.813,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Burkhard Jakob

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Gegenstand dieses Verbundprojektes ist ein besseres Verständnis des Zusammenspiels von Strahlenqualität (unter besonderer Berücksichtigung dichten ionisierender Teilchenstrahlung) und DNA-Reparatur im Chromatinkontext in Abhängigkeit spezifischer Tumorzelleigenschaften um diese Tumorzellen durch gezielte Inhibition für die in der Radiotherapie eingesetzte ionisierende Strahlung zu sensibilisieren, Normalgewebszellen aber nach Möglichkeit unbeeinflusst zu lassen. Um dieses Ziel zu erreichen werden in Zusammenarbeit der Arbeitsgruppen Prof. Dr. M. Löbrich (TU Darmstadt) und Prof. Dr. G. Iliakis (Universität Duisburg-Essen) verschiedene Schwerpunkte bearbeitet und die übergeordnete Fragestellung dieser potentiell sensibilisierenden Tumorzelleigenschaften aus unterschiedlichen Blickwinkeln (Chromatinstruktur, Reparaturwege, Energiemetabolismus) angegangen. Ein fundiertes mechanistisches und molekulares Verständnis ist eine unverzichtbare Grundlage für einen auf wissenschaftlicher Erkenntnis basierenden kombinatorischen Therapieansatz. Neben den wissenschaftlichen Forschungszielen ist auch der Kompetenzerhalt in der Strahlenforschung ein wichtiger Aspekt des Verbundprojektes, dem durch die Ausbildung von wissenschaftlichem Nachwuchs Rechnung getragen wird. Dazu zählen die Einbindung und Ausbildung von Doktoranden ebenso wie die Rekrutierung oder Weiterbeschäftigung talentierter Nachwuchswissenschaftler (Postdoktoranden). Neben der Forschungsarbeit erlaubt das Verbundprojekt dem Nachwuchs durch den regelmäßigen Austausch eine erleichterte Heranführung an die Strahlenforschung beziehungsweise eine Vertiefung vorhandener Kenntnisse sowie eine Vernetzung auf nationaler Ebene.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

AP1 (GSI): Eine der seit langem identifizierten Änderungen vieler Tumore ist ihre ausgeprägte Fähigkeit auch unter aeroben Bedingungen Glykolyse zu betreiben und so ihre Energie und Stoffwechselprodukte für eine schnelle Proliferation zu gewinnen und eine dem Tumorwachstum förderliche Umgebung zu schaffen. Ziel in diesem Arbeitspaket ist es den tumor-spezifischen Energiestoffwechsel zu hemmen der normalerweise auch die notwendige Energie bereitstellt um die Reparatur von DNA-Schäden zu gewährleisten, zudem die Reparatur durch eine offene Chromatinstruktur begünstigt und ein reduktives Milieu schafft und so zur Strahlenresistenz beiträgt. Untersucht werden soll, wie sich die Hemmung der Glykolyse auf den Energiehaushalt, die Chromatinstruktur sowie die Wahl der Reparaturwege nach einer Bestrahlung auswirkt und wie dadurch das Überleben der Zellen beeinflusst wird. Zusätzlich soll auch der Einfluss einer Bestrahlung auf das Redoxpotential und die Generierung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) analysiert werden, da Tumorzellen oft schon ein erhöhtes oxidatives Stresslevel aufweisen, welches durch die Inhibition der aeroben Glykolyse weiter gesteigert wird und somit zum Zelltod beitragen könnte. Ein besonderes Augenmerk wird im Rahmen des AP1 auf den Einfluss der Strahlenqualität und der damit einhergehenden, größeren Schadenskomplexität durch die vergleichende Verwendung dicht ionisierender Teilchenstrahlung gelegt werden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

In dem Berichtszeitraum vom 01.07.2024 bis zum 31.12.2024 fanden Experimente statt, um das Projekt abzurunden und die beobachteten Phänotypen mechanistisch zu charakterisieren. Analysen in den vorausgegangenen Berichtszeiträumen zeigten ein verringertes klonogenes Überleben, nachdem Sarkoma-Krebszellen (HT1080) mit dem Glykolyse-Inhibitor 2-Deoxy-D-Glucose (2-DG) und einem NQO1-Inhibitor (NQO1i) behandelt und niedrig- und hoch LET-Strahlung ausgesetzt wurden. Außerdem zeigten HT1080 und andere Krebszellen einen DNA-Reparaturdefekt, wenn diese mit den Inhibitoren 2-DG und NQO1i behandelt und mit Alpha-Teilchen oder Lithium-Ionen bestrahlt wurden. Im Gegensatz dazu zeigte die Normalgewebszelllinie AG1522D nach Behandlung mit beiden Inhibitoren und Bestrahlung mit niedrig- oder hoch LET weder ein verringertes Überleben noch einen Reparaturdefekt. Diese Ergebnisse bestätigten unsere Arbeitshypothese, dass die verwendeten Inhibitoren gezielt Krebszellen für Strahlung verschiedener Qualitäten sensibilisieren. Dabei zeigten sich zwei unterschiedliche Funktionsmechanismen der Inhibitoren, die einmal das Überleben der Krebszellen sowohl nach niedrig- sowie hoch LET-Strahlung beeinflussen und zum anderen die DNA-Reparatureffizienz speziell nach hoch-LET Strahlung verringern. Im jetzigen Berichtszeitraum konnten weitere Hinweise auf die jeweiligen Wirkmechanismen erhalten werden. Eine Analyse des NADP⁺/NADPH Reservoirs zeigte, dass dieses innerhalb von 24 Std. vor allem durch 2-DG verringert wird und so potentiell einen Anstieg an oxidativen Stress verursachen kann. Somit besteht die Vermutung, dass die durch die Inhibitoren verursachten Abnahmen an Energie und Metaboliten sowie die Erhöhung durch oxidativen Stress die generelle Koloniebildungsfähigkeit nach Bestrahlung in Krebszellen verringern kann, während die Normalgewebszellen durch ihr langsames Wachstum und potentielle Nutzung ihrer respiratorischen Reservekapazität die Auswirkungen der Inhibitoren und von vor allem 2-DG ausgleichen können. In Bezug auf den beobachteten DNA Reparaturdefekt wurden mit beiden Inhibitoren und hoch-LET bestrahlte Zellen zusätzlich mit verschiedenen Nukleosiden supplementiert. Nach einer aktuellen Veröffentlichung von Zhou et al. 2024 ist Guanosintriphosphat (GTP) in der Aktivierung eines DNA Doppelstrangreparaturweges involviert. In unserem Experiment konnten wir zeigen, dass mit den Inhibitoren und hoch-LET behandelte Krebszellen, die mit Guanosin supplementiert wurden welches intrazellulär in GTP umwandelt wird, einen verringerten DNA Reparaturdefekt aufweisen als nicht supplementierte Zellen. Da sich 2-DG und indirekt auch NQO1i auf den Pentose-Phosphat-Weg auswirken können, der die Vorläufermoleküle zur Nukleotidsynthese bereitstellt, wäre dies ein möglicher Mechanismus um den beobachteten DNA-Reparaturdefekt zu erklären. Neben diesen neuen und abschließenden Experimenten wurden auch noch weitere Koloniebildungs-Experimente mit Kohlenstoff-Ionen (MIT Marburg) wiederholt um zuvor erhaltenen Experimente statistisch zu untermauern. Im Berichtszeitraum wurden die erhaltenen Ergebnisse ausgewertet und aufgearbeitet. Ein Manuskript zur Veröffentlichung der Daten in einer entsprechenden Fachzeitschrift wurde erstellt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Das Projektende wurde erreicht. Einreichen und Veröffentlichung des oben aufgeführten Manuskriptes mit den abschließenden Daten. Abfassen des Abschlussberichtes.

5. Berichte, Veröffentlichungen

K. Kratz et al. 2-Deoxy-D-Glucose and ES-936 sensitize cancer cells to both low- and high LET irradiation. *Manuskript in Vorbereitung*.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universitätsklinikum Essen Institut für Medizinische Strahlenbiologie Prof. Dr. phil. nat. G. Iliakis		Förderkennzeichen: 02 NUK 054B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt VERCHROMT II: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung II, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2020 bis 30.06.2025		Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 913.833,01 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. phil. nat. G. Iliakis

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Vorarbeiten in unserem Labor konnten zeigen, dass globale Modulation der Chromatinstruktur, z.B. hervorgerufen durch Tonizitätsveränderungen, die Doppelstrangbruch (DSB) Reparatur durch Homologe Rekombinationsreparatur (HRR) erheblich verschlechtern und gleichzeitig die Reparatur durch Single Strand Annealing (SSA) deutlich verbessern. Da dieser Eingriff in die Chromatinstruktur jedoch von begrenzter physiologischer Relevanz ist, werden in diesem Projekt die Rolle zweier Schlüsselkomponenten der Chromatinorganisation untersucht: CTCF und Cohesin, die für die globale Organisation des Chromatins essentiell sind und zudem eine noch nicht aufgeklärte Rolle in der HRR spielen. Da die topologische Organisation des Chromatins, u.a. die Reaktion auf DSBs sowie die Wahrscheinlichkeit und Beschaffenheit von Reparaturfehlern (z.B. Translokationen) die zur Karzinogenese führen können, werden wir den Einfluss von CTCF und Cohesin auf die Gesamtantwort der Zellen auf DSBs untersuchen. Hierbei liegt ein besonderer Fokus auf der Analyse der Verarbeitung von DSBs unterschiedlicher Komplexität, die durch Teilchenbestrahlung bei der GSI, aber auch enzymatisch lokal induziert werden kann.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

1. Etablierung des Knockdowns von CTCF und Cohesin mithilfe der RNA Interferenz in normalen humanen Fibroblasten und Epithelzellen sowie in humanen Tumorzellen. Außerdem die Etablierung der CRISPR/Cas9 Technologie für Knockout Experimente von CTCF in A549 Zellen.
2. Untersuchung der Rolle von CTCF und Cohesin auf verschiedene DSB Reparaturwege mithilfe von U2OS Reporter Assay Zelllinien, sowie tiefergehende Analyse hinsichtlich der HRR mittels Rad51 Foci Analyse in der S/ G₂-Phase des Zellzyklus mithilfe konfokaler Mikroskopie.
3. Untersuchung der Rolle von PARP in der Rekrutierung von CTCF und Cohesin an DNA Schäden. Hier sollen verschiedene PARP1 Inhibitoren sowie PARP1^{-/-} A549 Zellen genutzt werden (in Zusammenarbeit mit AP2).
4. Analyse des Einflusses von CTCF und Cohesin auf DSB Reparatur durch klassische Nicht-Homologe Endverknüpfung (cNHEJ) nach hoher Strahlendosis (5 – 40 Gy) mittels PFGE sowie im Niedrigdosisbereich durch die Auswertung von γH2AX Foci mittels konfokaler Mikroskopie. Fokus liegt hier auch auf der γH2AX Fokusgröße (in Zusammenarbeit mit AP1). Zusätzlich sollen DNA-PK Inhibitoren eingesetzt werden, um die Funktion der alternativen Endverknüpfung (altEJ) ebenfalls zu untersuchen.

5. Untersuchung der Rolle von CTCF und Cohesin auf die ATM und ATR Signalwege und die Aktivierung des G₂-Kontrollpunktaktes. Hier soll zwischen Zellen, die in der S- bzw. G₂-Phase bestrahlt wurden, unterschieden werden. Zusätzlich soll der S-Phase Kontrollpunkt mithilfe der Inkorporation von radioaktiv markiertem Thymidin oder EdU analysiert werden.
6. Mittels klassischer Zytogenetik soll die Bildung von Chromosomenaberrationen in normalen humanen Fibroblasten und RPE-1 hTert Zellen untersucht werden, in denen CTCF bzw. Cohesin herunterreguliert wurde. Fokus liegt hier auf der G₂-Phase.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

In der ersten Hälfte des Jahres 2024 berichteten wir über den Einfluss der durch CAPH (Condensin I) und CAPD3 (Condensin II) vermittelten Chromatinrestrukturierung auf die Reparatur von durch ionisierende Strahlung verursachten DNA-Doppelstrangbrüchen und auf die Modulation von DSB-Reparaturwegen in der Krebszelllinie A549 im Vergleich zur normalen menschlichen Epithelzelllinie RPE-1. Wir fanden eine starke Unterdrückung der DSB-Reparatur und insbesondere die Unterdrückung der Resektions-abhängigen Wege HR, alt-EJ und SSA nach dem Knockdown der Kondensine (I + II) in beiden Zelllinien. In der zweiten Hälfte des Jahres 2024 untersuchten wir die Zellzyklus-Abhängigkeit dieser starken Modulation der Resektions-abhängigen Signalwege nach Exposition mit ionisierender Strahlung. Zu diesem Zweck wurden die auf Deckgläsern gewachsenen Zellen 30 Minuten vor der Bestrahlung mit 10 µM 5-Ethynyl-2'-Desoxyuridin (EdU) markiert und die Immunfluoreszenz auf einer AxioScan.Z1-Bildgebungsplattform (Zeiss) für eine Hochdurchsatzanalyse mittels quantitativer bildbasierter Zytometrie (QIBC) gescannt. Mit dieser zellzyklusspezifischen Analyse der IR-induzierten Foci (γH2AX und 53BP1) fanden wir heraus, dass die Reparatur von DSBs in der G1- und S-Phase nicht beeinträchtigt war und nur die DSB-Reparatur in der G2-Phase nach dem Knockdown der Condensine (I + II) einen signifikanten Defekt aufwies. Darüber hinaus fanden wir heraus, dass der Defekt in der DSB-End-Resektion (RPA70-Foci) und HR (Rad51-Foci) nach dem Knockdown der Condensine (I + II) auch spezifisch für G2-Phasen-Zellen ist, da bestrahlte S-Phasen-Zellen eine ähnliche Foci-Kinetik wie die Kontrollzellen aufweisen. Diese Beobachtung deutet darauf hin, dass der durch Condensine vermittelte Chromatin-Umbau entscheidend für die fehlerfreie Reparatur von chromosomalen DSBs durch HR speziell in der G2-Phase des Zellzyklus ist.

Um unsere Ergebnisse weiter zu validieren, haben wir SMC2, eine gemeinsame Untereinheit von Condensin I und II, ins Visier genommen. Die Suppression von SMC2 erhöhte signifikant den Anteil der Zellen in der G1-Phase, während der Anteil in der S-Phase reduziert wurde. In der G2-Phase gab es keine signifikante Veränderung bei RPE-1-Zellen, während der Anteil in der S- und G2-Phase bei A549-Zellen reduziert war. Die Ausplattierungseffizienz der SMC2-Knockdown-Zellen war bei beiden Zelllinien im Vergleich zur Kontrollgruppe drastisch reduziert, was einen ernsthaften Einfluss auf die Lebensfähigkeit der Zellen zeigt. Dieser dramatische Rückgang der Ausplattierungseffizienz schloss eine detaillierte Analyse der Radiosensitivität aus, unterstrich aber die wichtige Rolle der Condensine für die Aufrechterhaltung der Zelllebensfähigkeit.

Die kostenneutrale Verlängerung des Projekts bis Juni 2025 wird es uns ermöglichen, die verbleibenden Experimente abzuschließen und die Ergebnisse zu veröffentlichen.

4. Geplante Weiterarbeiten

1. Die Experimente mit Kohlenstoff-Ionen werden an der GSI Darmstadt je nach Verfügbarkeit von Strahlzeit im Frühjahr 2025 wiederholt.
2. Die laufenden Experimente werden ausgewertet und zur Veröffentlichung vorbereitet.

5. Berichte, Veröffentlichungen

A. Soni*, D. Beisser*, E. Mladenov*, M. Höller, I. Wohlers, V. Nikolov, S. Magin, T. Mussfeldt, L. Klein-Hitpass, M. N. Cornforth, B. D. Loucas, S. Rahmann and **G. Iliakis** (2025). "NGS Detects Extensive Genomic Alterations in Survivors of Irradiated Normal Human Fibroblast Cells." *Radiat Res.* 203:37-52 *Contributed equally

X. Lin, **A. Soni**, §, R. Hessenow, Y. Sun, E. Mladenov, M. Guberina, M. Stuschke and **G. Iliakis**§ (2024). "Talazoparib enhances resection at DSBs and renders HR-proficient cancer cells susceptible to Poltheta inhibition." *Radiother Oncol* 200: 110475. §Corresponding Authors

Soni, A., Lin, X., Mladenov, E., Mladenova, V., Stuschke, M. and **Iliakis, G.** (2022) BMN673 Is a PARP Inhibitor with Unique Radiosensitizing Properties: Mechanisms and Potential in Radiation Therapy. 14, no. 22 (Nov 16 2022). <http://dx.doi.org/10.3390/cancers14225619>.

Soni, A., Duan, X., Stuschke, M. and **Iliakis, G.** (2022) ATR Contributes More Than ATM in Intra-S-Phase Checkpoint Activation after IR, and DNA-PKcs Facilitates Recovery: Evidence for Modular Integration of ATM/ATR/DNA-PKcs Functions. " *Int J Mol Sci* 23, no. 14 (Jul 6 2022). <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23147506>.

Krieger L.M., Mladenov E., **Soni A.**, Demond M., Stuschke M., **Iliakis G.**; Disruption of Chromatin Dynamics by Hypotonic Stress Suppresses HR and Shifts DSB Processing to Error-Prone SSA. *Int J Mol Sci*. 2021 Oct 11;22(20):10957. doi: 10.3390/ijms222010957.

Murmann-Konda T., **Soni A.**§, Stuschke M., **Iliakis G.**§; Analysis of chromatid-break-repair detects a homologous recombination to non-homologous end-joining switch with increasing load of DNA double-strand breaks. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2021 Jul;867:503372. doi: 10.1016/j.mrgentox.2021.503372. §Corresponding Authors

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Technische Universität Darmstadt, Karolinenplatz 5, 64289 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 054C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt VERCHROMT II: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung II, Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlegende FuE-Arbeiten in der nuklearen Sicherheits- und Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2020 bis 31.12.2024	Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024	
Gesamtkosten des Vorhabens: 804.799,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Markus Löbrich	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Der Schwerpunkt des geförderten Projekts liegt auf der Charakterisierung der beiden Faktoren Rad52 und ATRX, welche Ansatzpunkte für eine individualisierte Strahlentherapie darstellen können. Ziel ist es dabei, die Funktion von Rad52 und ATRX während der Homologen Rekombination (HR) in Normalgewebs- und Tumorzellen aufzuklären, somit einen wichtigen grundlagenwissenschaftlichen Beitrag zum Verständnis der Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen (DSBs) im Kontext von Chromatin zu leisten und letztendlich zu einer klinischen Anwendung dieser Erkenntnis beizutragen.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Bisherige Studien konnten zeigen, dass BRCA2-defiziente Tumorzellen durch einen Verlust von Rad52 effektiv abgetötet werden. Eigene Vorarbeiten gaben Hinweise darauf, dass dies auf die Nutzung eines fehlerbehafteten Reparaturwegs (Alt-NHEJ) zurückzuführen ist, der zur Ausbildung toxischer chromosomaler Veränderungen führt. Dieser Prozess, welcher durch die Polymerase Pol θ vermittelt wird, scheint von Rad52 unterdrückt zu werden. Im **ersten Teil** des Teilprojekts soll diese Hypothese überprüft und das Wechselspiel von Rad52 und Pol θ an resektierten DSBs genauer charakterisiert werden. Dadurch sollen die Mechanismen, die zur Empfindlichkeit von BRCA2-defizienten Tumoren gegenüber einer Rad52-Inhibierung beitragen, genauer verstanden und ein wichtiger Beitrag für den Einsatz von Rad52-Inhibitoren in der Krebstherapie geleistet werden.

Der **zweite Teil** des Teilprojekts beschäftigt sich mit dem Chromatin-Remodellierer ATRX und baut auf den im Vorgänger-Projekt (02NUK037C) gewonnenen Erkenntnissen auf. Hier konnten wir zeigen, dass ATRX während der HR für die Chromatin-Wiederherstellung beim Schritt der DNA-Synthese entscheidend ist. Darauf aufbauend soll nun die Bedeutung des ATRX-abhängigen Reparaturwegs für verschiedene Entitäten von DSBs untersucht werden. Die gewonnenen Erkenntnisse sollen einen Beitrag zur Etablierung von Therapieansätzen leisten, bei denen Tumore mit ATRX-Defekten (etwa 10-15% aller Tumore) gezielt und unter Schonung von Normalgewebszellen mit DNA-schädigenden Agenzien inaktiviert werden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

1. Teil: In unseren bisherigen Studien konnten wir zeigen, dass resektierte DSBs in BRCA2-defizienten Zellen während der Mitose über den Weg des Pol θ -vermittelten Alt-NHEJ repariert werden können. Ein Verlust von Pol θ führt in diesen Zellen zu persistierenden DSBs in der Mitose, zur Ausbildung von Mikrokernen und letztlich zum Zelltod. Weiterführende Studien deuteten zudem darauf hin, dass in der Mitose ein weiterer Weg zur Reparatur resektierter DSBs existiert, an dem der Faktor CIP2A beteiligt ist. So erzeugt eine Depletion von CIP2A in BRCA2-defizienten Zellen einen Reparaturdefekt in der Mitose, welcher sich nicht epistatisch zum Reparaturdefekt nach Pol θ -Depletion verhält. Diese Beobachtung, die vor allem auf der Analyse von γ H2AX-Foci in mitotischen Zellen beruht, konnte im aktuellen Berichtszeitraum durch die umfangreiche Analyse chromosomaler Aberrationen in der Mitose abgesichert werden.

2. Teil: In unseren Studien zur Reparatur strahleninduzierter DSBs konnten wir zeigen, dass ATRX für einen in Wildtyp-Zellen dominierenden Unterweg der HR essentiell ist. In ATRX-defizienten Zellen erfolgt die HR dagegen ausschließlich über den SDSA-Weg. Im Verlauf des Projekts konnten wir mit den Helikasen RecQ1 und RecQ5 sowie dem Protein Rad51AP1 mehrere Faktoren identifizieren, die spezifisch am SDSA beteiligt sind. Eine Depletion dieser Faktoren resultiert in ATRX-defizienten nicht aber in ATRX-profizienten Zellen in einem starken Reparaturdefekt für strahleninduzierte DSBs. Die drei Faktoren verhalten sich dabei epistatisch, was auch mithilfe eines zellulären HR-Reportersystems bestätigt werden konnte. Im aktuellen Berichtszeitraum haben wir unsere Untersuchungen zur Frage abgeschlossen, wie sich ein Verlust dieser SDSA-Faktoren auf das zelluläre Überleben ATRX-defizienter Zellen auswirkt. Dafür wurden diese mit dem PARP-Inhibitor Olaparib behandelt, welcher DSBs während der Replikation erzeugt, die rein über den HR-Weg repariert werden. BRCA2-depletierte Zellen sind komplett HR-defizient und reagieren daher sehr empfindlich auf eine Behandlung mit Olaparib. RecQ1-, RecQ5- oder Rad51AP1-depletierte Zellen zeigten dagegen nur eine sehr geringe Empfindlichkeit gegenüber Olaparib, obwohl sie für strahleninduzierte DSBs einen vergleichbaren Reparaturdefekt aufweisen wie BRCA2-defiziente Zellen. Das Reparaturverhalten der Zellen nach Bestrahlung kann also nicht direkt auf die zelluläre Empfindlichkeit ATRX-defizienter Zellen nach Behandlung mit Therapie-relevanten Agenzien wie Olaparib übertragen werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Arbeiten sowie die Aufarbeitung aller im Rahmen des geförderten Projekts gesammelten Daten wurden zum offiziellen Laufzeitende des Projekts (12/2024) abgeschlossen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Elbakry A, Juhász S, Chan KC, and Löbrich M. (2021). ATRX and RECQ5 define distinct homologous recombination subpathways. [doi: 10.1073/pnas.2010370118](https://doi.org/10.1073/pnas.2010370118)

Elbakry A, Löbrich M. (2021) Homologous Recombination Subpathways: A Tangle to Resolve. [doi: 10.3389/fgene.2021.723847](https://doi.org/10.3389/fgene.2021.723847)

Llorens-Agost M, Ensminger M, Le HP, Gawai A, Liu J, Cruz-García A, Bhetawal S, Wood RD, Heyer WD, and Löbrich M. (2021). POL θ -mediated end joining is restricted by RAD52 and BRCA2 until the onset of mitosis. [doi: 10.1038/s41556-021-00764-0](https://doi.org/10.1038/s41556-021-00764-0)

Llorens Agost M, Ensminger M, Le HP, Heyer WD, and Löbrich M. (2021). Turning end-joining upside down in mitosis. [doi: 10.1080/23723556.2021.2007029](https://doi.org/10.1080/23723556.2021.2007029)

[Ensminger M, Llorens-Agost M, and Löbrich M \(2022\). Reparaturwege in Krebszellen gezielt ausschalten. doi: 10.1007/s12268-022-1715-8](https://doi.org/10.1007/s12268-022-1715-8)

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Helmholtz-Zentrum Dresden – Rossendorf e.V. Bautzner Landstr. 400, 01328 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 057A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorporationsmitteln, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2020 bis 31.08.2024	Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024	
Gesamtkosten des Vorhabens: 673.430,00 EUR	Projektleiter: Dr. Astrid Barkleit	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Gelangen Radionuklide (RN) über den Nahrungspfad zum Menschen, können sie eine radio- und chemotoxische Gefahr darstellen. Um die Gesundheitsrisiken bei einer oralen Aufnahme von RN mit der Nahrung präzise abschätzen und wirksame Dekontaminationsverfahren anwenden zu können, ist ein Prozessverständnis der Biokinetik der RN auf zellulärer und molekularer Ebene zwingend notwendig. In dem Verbundprojekt werden für die orale Inkorporation ausgewählter RN neben quantitativen Ausscheidungsanalysen und biokinetischen Modellierungen auch die molekulare Speziation der RN im Verdauungstrakt und ihre Wechselwirkungen mit Zellen des Magen-Darm-Traktes in An- und Abwesenheit gängiger Dekorporationsmittel untersucht. Ziel dieser Arbeiten ist es, mit einem tieferen Prozessverständnis der RN-Wechselwirkungen im Verdauungstrakt auf molekularer und zellulärer Ebene zur Erstellung eines präzisen biokinetischen Modells und zur Entwicklung bzw. Verbesserung von nuklidspezifischen Dekontaminationsstrategien beizutragen.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Teilprojekt 3: Experimentelle Bestimmung und thermodynamische Modellierung der Speziation von Cm(III), Eu(III) und U(VI) in den Biofluiden des Verdauungssystems in An- und Abwesenheit von Dekorporationsmitteln

AP1: Speziationsuntersuchungen von U(VI) in den Biofluiden des Verdauungstraktes
AP2: Einfluss von Dekorporationsmitteln auf die U(VI)-Speziation
AP3: Thermodynamische Modellierung der U(VI)-Speziation
AP4: Einfluss von Dekorporationsmitteln auf die An/Ln(III)-Speziation
AP5: Thermodynamische Modellierung der An/Ln(III)-Speziation
AP6: Bestimmung von fehlenden Stabilitätskonstanten für U(VI) und An/Ln(III)

Teilprojekt 6: Bioverfügbarkeit von Radium aus Lebensmitteln und Wechselwirkungen im Verdauungssystem

AP2: Reaktion der Nahrungsmittelproben mit Biofluiden des Verdauungssystems
AP3: Speziationsbestimmung von Eu(III) in den Biofluiden

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

TP 3: Die Experimente zum Einfluss der potentiellen Dekorporationsmittel 3,4,3-LI(1,2-HOPO), HEDP, EGTA, EDTA und DTPA auf U(VI) und Eu/Cm(III) sowie die Komplexierungsuntersuchungen mit deuterierten Liganden wurden abgeschlossen und ausgewertet.

TP 6: In einer Bachelorarbeit wurde in Zusammenarbeit mit dem Projektpartner VKTA die Bioverfügbarkeit von Radium und anderen Spurenelementen und Schwermetallen (Selen, Strontium, Barium, Lanthan, Europium, Uran) aus Paranüssen untersucht. Dabei wurde entöltes Paranusspulver mit den synthetischen Verdauungssäften Speichel, Magensaft, Pankreas- und Gallenflüssigkeit versetzt und entsprechend der Literatur der Verdauungsvorgang simuliert (UBM-Protokoll). Die Konzentrationen der Spurenelemente im Paranusspulver und die gelösten Mengen in den einzelnen Verdauungsschritten (Speichel, Speichel+Magensaft, Gesamtmischung) wurden mittels ICP-MS bzw. für Radium vom VKTA mittels radioanalytischen Methoden bestimmt und daraus die Bioverfügbarkeiten berechnet. Folgende Bioverfügbarkeiten wurden nach dem simulierten Verdauungsvorgang ermittelt: Se ca. 85%, Sr ca. 50%, La und Eu ca. 30%, Ba und ^{226}Ra ca. 2%. Für U konnte wegen zu geringer Konzentration im Paranusspulver kein Wert zur Bioverfügbarkeit ermittelt werden. Für Eu wurde mittels Laserfluoreszenzspektroskopie die Speziation in den Verdauungsflüssigkeiten vergleichend mit und ohne Paranusspulver sowie mit und ohne potentielle Dekorporationsmittel (EDTA, DTPA, LI-HOPO) bestimmt. Der größte Unterschied in der Eu-Speziation wurde in der Magensaftmischung beobachtet, wahrscheinlich aufgrund der signifikanten Erhöhung des pH-Wertes in Gegenwart von Nahrungsbrei. Die Speziationsänderung durch den Einfluss von Dekorporationsmitteln war mit und ohne Paranusspulver ungefähr gleich, das heißt, die Wirksamkeit der Dekorporationsmittel im Verdauungstrakt wird durch den Einfluss von Nahrungsmitteln nur unwesentlich beeinflusst.

4. Geplante Weiterarbeiten

Das Projekt endete zum 31.08.2024.

Die im Projekt erhaltenen Ergebnisse werden für mehrere Veröffentlichungen aufbereitet. Außerdem werden die in diesem Projekt durchgeführten Arbeiten und deren Ergebnisse in zwei Dissertationen zusammengefasst.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Artikel:

S. Friedrich, A. Näder, B. Drobot, J. Kretzschmar, T. Stumpf, A. Barkleit: „Synthesis of nonadentate ligand diethylene glycol-bis(3-aminopropyl ether)-N,N,N',N'-tetraacetic acid DEGTA and its complexation behavior towards trivalent lanthanides and actinides”.

Inorg. Chem. (2025), under revision.

Abschlussarbeit:

J. Eum: “Bioaccessibility of heavy metals and radionuclides from Brazil nuts by artificial biofluids of the digestive system in vitro and speciation of Eu(III) and U(VI) in those biofluids”. Bachelorarbeit, TU Dresden 2024.

Konferenzbeiträge:

Barkleit, A.; Friedrich, S.; Butscher, D.; Kretzschmar, J.; Drobot, B.; Stumpf, T.: „Effect of decorporation agents on the speciation of lanthanides and actinides in artificial biofluids of the human digestive system”. 10th International Conference on Nuclear and Radiochemistry (NRC), 25.-30.08.2024, Brighton, United Kingdom. *Vortrag*

Barkleit, A.; Friedrich, S.; Butscher, D.; Kretzschmar, J.; Drobot, B.; Steudtner, R.; Stumpf, T.: „Influence of chelating agents on lanthanide and actinide speciation in artificial bodyfluids”. ATAS-AnXAS, 07.-11.10.2024, Karlsruhe, Deutschland. *Vortrag*

Barkleit, A.; Friedrich, S.; Butscher, D.; Kretzschmar, J.; Stumpf, T.; Heller, A.: “RADEKOR: Speciation and Transfer of Radionuclides (RN) in the Human Organism Especially Taking into Account Decorporation Agents (DA) – a Joint Project, Part I”. Jahrestagung der Fachgruppe Nuklearchemie 2024, 05.-07.11.2024, Karlsruhe, Deutschland. *Poster*

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Technische Universität Dresden Professur für Radiochemie, Sachgebiet Strahlenschutz		Förderkennzeichen: 02 NUK 057B
Vorhabensbezeichnung/Thema: Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorporationsmitteln, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2020 bis 31.10.2024		Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.10.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 953.929,46EUR		Projektleiter: Dr. Anne Heller

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Gelangen Radionuklide (RN) über den Nahrungspfad zum Menschen, können sie eine radio- und chemotoxische Gefahr darstellen. Um die Gesundheitsrisiken bei einer oralen Aufnahme von RN mit der Nahrung präzise abschätzen und wirksame Dekontaminationsverfahren anwenden zu können, ist ein Prozessverständnis der Biokinetik der RN auf zellulärer und molekularer Ebene zwingend notwendig. In dem geplanten Verbundprojekt werden für die orale Inkorporation ausgewählter RN neben quantitativen Ausscheidungsanalysen und biokinetischen Modellierungen auch die molekulare Speziation der RN im Verdauungstrakt und ihre Wechselwirkungen mit Zellen des Magen-Darm-Traktes in An- und Abwesenheit gängiger Dekorporationsmittel untersucht. Ziel dieser Arbeiten ist es, mit einem tieferen Prozessverständnis der RN-Wechselwirkungen im Verdauungstrakt auf molekularer und zellulärer Ebene zur Erstellung eines präzisen biokinetischen Modells und zur Entwicklung bzw. Verbesserung von nuklidspezifischen Dekontaminationsstrategien beizutragen.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

- AP 1: Vorarbeiten Zellkultur
- AP 2: Untersuchungen mit Nierenzellen
- AP 3: Untersuchungen mit Leberzellen
- AP 4: Untersuchungen mit Darmzellen
- AP 5: zellfreie Experimente
- AP 6: Projektmanagement und -leitung

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im AP 2 wurden weitere SIMS-SNMS-Messungen an Am-behandelten Nierenzellen beim Verbundpartner LUH durchgeführt. Im Prinzip funktionierte die Methode und ein Am-Signal war messbar. Auf Grund technischer Schwierigkeiten und Umzugsarbeiten im Partnerlabor konnten die Proben bis Projektende aber nicht im Detail untersucht werden bzw. waren sie nicht final auswertbar.

Im AP 5 wurden die Untersuchungen zur Löslichkeit von Eu und U + DM abgeschlossen.

Eine Publikation zu den Ergebnissen von Eu + DTPA/HOPO in Nierenzellen wurde eingereicht, eine zweite zu den Ergebnissen von $^{243}\text{Am} \pm \text{DM}$ in Nierenzellen ist in Vorbereitung.

Die Ergebnisse des Projektes wurden abschließend auf dem 2. Joint ATAS/AnXAS-Workshop sowie der GDCh 2024 präsentiert.

4. Geplante Weiterarbeiten

Keine.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Leibniz Universität Hannover		Förderkennzeichen: 02 NUK 057C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorporationsmitteln, Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlegende FuE-Arbeiten in der nuklearen Sicherheitsforschung und der Strahlenforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2020 bis 30.11.2024		Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 30.11.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 391.375,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. C. Walther

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Gelangen Radionuklide (RN) über den Nahrungspfad zum Menschen, können sie eine radio- und chemotoxische Gefahr darstellen. Um die Gesundheitsrisiken bei einer oralen Aufnahme von RN mit der Nahrung präzise abschätzen und wirksame Dekontaminationsverfahren anwenden zu können, ist ein Prozessverständnis der Biokinetik der RN auf zellulärer und molekularer Ebene zwingend notwendig. In dem geplanten Verbundprojekt werden für die orale Inkorporation ausgewählter RN neben quantitativen Ausscheidungsanalysen und biokinetischen Modellierungen auch die molekulare Speziation der RN im Verdauungstrakt und ihre Wechselwirkungen mit Zellen des Magen-Darm-Traktes in An- und Abwesenheit gängiger Dekorporationsmittel untersucht. Ziel dieser Arbeiten ist es, mit einem tieferen Prozessverständnis der RN-Wechselwirkungen im Verdauungstrakt auf molekularer und zellulärer Ebene zur Erstellung eines präzisen biokinetischen Modells und zur Entwicklung bzw. Verbesserung von nuklidspezifischen Dekontaminationsstrategien beizutragen.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

AP 1: Umfassende Literaturrecherche

AP 2: Synthese der Ra(II)-haltigen Komplexe

AP 3: Charakterisierung von Referenzverbindungen mit massenspektrometrischen Methoden

AP 4: Speziation / Charakterisierung von Ra(II)-Verbindungen in den Biofluiden in An- und Abwesenheit der Dekorporationsmittel

AP 5: Zusammenfassung /Vergleich der experimentell und rechnerisch ermittelten Ergebnisse

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP 2: Es wurde weiter an der Synthese des Startmaterials für den 3,4,3-LI(1,2-Me-3,2-HOPO)-Liganden gearbeitet. Außerdem wurde eine neue Variante von HOPO dargestellt und synthetisiert.

AP 3: Die für Charakterisierung radiumhaltiger Komplexe mittels ESI-MS notwendigen Konzentration mussten schrittweise erhöht werden. Dabei musste der Tracer jeweils neu aufgereinigt und charakterisiert werden.

AP 4: Eine neue Verbindung mit einer modifizierten Aminogruppe wurde als neues Dekorationsmittel eingeführt und synthetisiert. Es wird in unterschiedlichen pH-Stufen nachdem UBM-Protokoll getestet.

zu TP 6: Die Auslaugung von Paranussmehl mit den Biofluiden des UBM-Protokolls wurde erfolgreich durchgeführt. Dabei konnte mittels ESI-MS Barium in allen Proben detektiert werden. Die einzig identifizierten Spezies in den Biofluiden waren dabei mit dem freien Ion assoziiert. Komplexe mit Biofluidbestandteilen oder Phytochelatoren konnten nicht identifiziert werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

keine

5. Berichte, Veröffentlichungen

Poster 10th International Conference on Nuclear and Radiochemistry – NRC10 / Brighton, August 2024 (Linus Holtmann): 'Investigation of the speciation of radium in the human digestive system using ESI-MS and thermodynamic modelling'

Poster 10th International Conference on Nuclear and Radiochemistry – NRC10 / Brighton, August 2024 (Ahmadabdurahman Shamoun): 'Speciation and characterization of Ra(II) in the human digestive system and synthesis of potential complexing agents'

Vortrag bei der Jahrestagung der GDCh-Fachgruppe Nuklearchemie in Karlsruhe, November 2024 (Ahmadabdurahman Shamoun): 'Messungen zur Speziation von Ra(II) im menschlichen Verdauungssystem und Synthese potentieller Komplexbildner'

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Karlsruher Institut für Technologie (Großforschungsaufgabe)		Förderkennzeichen: 02 NUK 057E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorporationsmitteln , Teilprojekt E		
Zuordnung zu den FuE-Feldern des Förderprogramms: Bekanntmachung zur Förderung von Zuwendungen im Rahmen des 7. Energieforschungsprogramms der Bundesregierung „Innovationen für die Energiewende“, Bundesanzeiger vom 18.02.2019		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2020 bis 30.09.2024		Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 30.09.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 317.343,00 EUR		Projektleiter: S.S. Ottenburger

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Gesamtziel der Forschungsaktivität ist es, das Prozessverständnis der Radionuklid Wechselwirkungen im Verdauungstrakt auf molekularer und zellulärer Ebene deutlich zu verbessern und damit zur Erstellung eines präzisen biokinetischen Modells und zur Entwicklung bzw. Verbesserung von nuklidspezifischen Dekontaminationsstrategien beizutragen. In dem Verbundprojekt werden für die orale Inkorporation ausgewählter Radionuklide neben quantitativen Ausscheidungsanalysen und biokinetischen Modellierungen auch die molekulare Speziation der Radionuklide im Verdauungstrakt und ihre Wechselwirkungen mit Zellen des Magen-Darm-Traktes in An- und Abwesenheit gängiger Dekorporationsmittel untersucht.

Das Teilprojekt E ist ein Teilvorhaben des Verbundes RADEKOR. Der Schwerpunkt des Teilprojekts E (respektive Teilprojekte 5 und 6) am KIT liegt auf der Modellierung des biokinetischen Verhaltens von Americium im menschlichen Körper in An- und Abwesenheit von Dekorporationsmitteln. Hierzu wird ein neues Modell für die Biokinetik von Am(III) entwickelt und getestet. Daraus gewonnene Erkenntnisse werden verwendet um aus experimentell gemessenen Ra(II) und Ln(II) Konzentrationswerten den biokinetischen Prozess der Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung zu modellieren.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Teilprojekt 5: Modellierung des biokinetischen Verhaltens von Americium im menschlichen Körper in An- und Abwesenheit von Dekorporationsmitteln

Teilprojekt 6: Bioverfügbarkeit von Radium aus Lebensmitteln und Wechselwirkungen im Verdauungssystem (Biofluide, Zellen)

Der Arbeitsplan des Verbundprojekts umfasst insgesamt sechs Arbeitspakete. Die Teilprojekte 1 bis 4 werden durch die anderen Verbundpartner VKTA, TUD, HZDR, und LUH bearbeitet. An Teilprojekt 6 sind alle Partner beteiligt. In diesem fließen die verschiedenen Expertisen und Methoden aller Partner ein um einen optimalen Synergieeffekt zu erzielen.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Teilprojekt 5:

- 1) Das Dekorporationsmodell für Americium wurde weiterentwickelt und mit den Daten des USTUR-Falls 0246 validiert.
- 2) Die Effizienz der Dekorporationstherapie zur Eliminierung von Americium aus dem menschlichen Körper wurde quantifiziert.
- 3) Ein Bericht zu den Arbeiten in TP 5 wurde erstellt.

Teilprojekt 6

- 1) Die Ergebnisse der Ra-226-Modellsimulation wurden mit den ICRP-Daten verglichen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Teilprojekt 5 ist abgeschlossen

Teilprojekt 6: Daten aus Humanstudien der Projektpartner werden zur Optimierung des Modells genutzt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Eine Hauptpublikation zu den TP 5 Arbeiten ist in Arbeit.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Klinikum rechts der Isar der TU München		Förderkennzeichen: 02 NUK 064A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Radio-EC-2: Kompensation strahleninduzierter Inflammation an der Mikro-Vaskulatur durch inflammationshemmende Substanzen, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.02.2021 bis 31.07.2025		Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.182.531,00 EUR		Projektleiter: Prof. Gabriele Multhoff

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

In diesem Verbundprojekt sollen akute und chronische, lokale und aboskopale Strahlenschäden an Endothelzellen und Perizyten aus gesunden und malignen Geweben systematisch untersucht werden und mit Effekten auf das Immunsystem (Ali Bashiri, Prof. Gabriele Niedermann) korreliert werden. Im vorliegenden Teilprojekt sollen Endothelzellen und Perizyten aus dem Herzen, Gehirn und Tumor (Glioblastom) nach Bestrahlung (Einzeldosen: 0, 8, 16 Gy, fraktionierte Dosen: 0, 4x2, 8x2 Gy) vergleichend analysiert werden. Vorarbeiten aus dem vorangegangenen Verbundprojekt weisen darauf hin, dass ionisierende Strahlen eine chronische Inflammation am Herz-Endothel auslösen, die u.a. über PPAR α reguliert sind. Zudem reagieren Endothelzellen und Perizyten aus langsam/nicht-proliferierenden gesunden und proliferierenden Tumor-Geweben auf ionisierende Strahlung unterschiedlich. Daher sollen im aktuellen Forschungsvorhaben die Wirkungen von PPAR α regulierende anti-inflammatorische (Lisa Bauer, Bayan Alkotub) und anti-tumorale (Fei Wang) Substanzen wie Fenofibrat (Bayan Alkotub) und Cannabidiol (Lisa Bauer, Fei Wang) untersucht werden. Dabei werden Endothelzellen und Perizyten aus gesunden langsam/nicht-proliferierenden Geweben (Herz, Gehirn) und malignen proliferierenden Geweben (Glioblastom) der Maus nach *in vivo* Bestrahlung isoliert und vergleichend analysiert (Wang, Alkotub, Bauer). Zudem sollen die neurophysiologische Vitalität und Funktionalität an Hirnschnittpräparaten des Hippocampus von Mäusen nach der Bestrahlung und potentiell kompensatorische Effekte von Fenofibrat und Cannabidiol auf die Hirnfunktion untersucht werden (Prof. Rammes, Ballmann). Neben der Regulation von PPAR α und des Fettstoffwechsels liegt der Fokus auf der Untersuchung von Inflammations-, Adhäsions-, Proliferation und Apoptose-Parametern. Ziel des Vorhabens ist es, Normalgewebs-Endothelzellen und Perizyten optimal vor unerwünschten Nebenwirkungen einer Bestrahlung zu schützen und Tumoren-Endothelzellen gegenüber ionisierender Bestrahlung zu sensibilisieren.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

AP1: Optimierung der Wirkung von Fenofibrat und Cannabidiol auf Endothelzellen und Perizyten nach unterschiedlichen Strahlendosen (Einzeldosis, fraktionierte Dosen) *in vitro*.

AP2: Vergleichende Analysen der Strahlensensitivität von isolierten Endothelzellen und Perizyten aus proliferierenden Geweben (Glioblastom) und langsam/nicht proliferierenden Geweben (Herz, Gehirn) vor und nach Fenofibrat bzw. Cannabidiol-Behandlung *in vivo*.

AP3: Bestimmung des Zelltodmechanismus (Apoptose, Seneszenz, Autophagie) von proliferierenden und langsam/nicht-proliferierenden Endothelzellen und Perizyten (Glioblastom, Herz, Gehirn) sowie Tumorzellen nach Bestrahlung vor und nach Fenofibrat- bzw. Cannabidiol-Behandlung *in vivo*.

AP4: Phänotypische Charakterisierung der Proteinexpression primärer Endothelzellen und Perizyten aus nicht-bestrahltem und bestrahltem Gewebe (Herz, Gehirn, Glioblastom) vor und nach Fenofibrat- bzw. Cannabidiol- Behandlung.

AP5: Histologische und immunhistologische Analysen an Normal- und Tumorgewebe nach Bestrahlung und funktionelle

Charakterisierung (tube formation, Ausrichtung unter Flussbedingungen, Lymphozytenadhäsion) primärer Endothelzellen aus nicht bestrahlten und bestrahlten Normal- und Tumor-Gewebe vor und nach Fenofibrat bzw. Cannabidiol-Behandlung.

AP6: Erfassung der anti-inflammatorischen und anti-tumoralen Effekte von Fenofibrat und Cannabidiol in Kombination

mit ionisierender Bestrahlung und Erstellung eines Modells zu den biologischen Mechanismen der strahleninduzierten Pathogenese am Gefäßsystem von Normal- und Tumorgewebe.

AP7: Quantifizierung der synaptischen Transmission und synaptischen Plastizität (LTP) von Mäusen nach Bestrahlung

und Gabe von Fenofibrat oder Cannabidiol.

AP8: Quantifizierung der Dichte der neuronalen Dornfortsätze (Spine Density) in Abhängigkeit von der Bestrahlungsdosis

AP9: Bestimmung der Astrozyten-abhängigen Synapseneliminierung.

AP10: Bestimmung der Mikroglia Polarisation zur Identifizierung neuroinflammatorischer Prozesse.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse und weiterführende Arbeiten

Ad AP1: Optimierung der Fenofibrat (FFB)/Cannabidiol (CBD) Behandlung: Die nicht-lethalen Konzentrationsbereiche der Substanzen FFB (<25 µM) und CBD (<10 µM) wurden für unterschiedliche Endothelzell(EC)typen und Gehirntumorzelllinien (Maus GL261, human U87, LN18) im Koloniebildungsassay, CCK8- und Caspase 3- und Annexin V Assay bestimmt (Bayan Alkotub, Lisa Bauer). Proliferierende ECs (H5V, EA.hy926) und Tumorzellen unterscheiden sich von nicht-proliferierenden primären ECs in ihrer Sensitivität gegenüber der Substanzen. Die unterschiedlichen ECs wurden mittels Multiparameterdurchflusszytometrie phänotypisch charakterisiert (Ali Bashiri).

Weiterführende Arbeiten: Die *in vitro* beobachteten Effekte von FFB und CBD auf ECs werden in Tiermodellen verifiziert (Markus Ballmann).

Ad AP2: Strahlensensitivität von proliferierenden und nicht-proliferierenden ECs: Eine kontinuierliche (4 Wochen) *in vitro* Behandlung mit CBD und FFB hat eine strahlenmodulierende Wirkung auf primäre ECs (Lisa Bauer). Dieser Befund wurde für den Einsatz der Substanzen in den *in vivo* Mausexperimenten berücksichtigt und hat eine große Bedeutung in Hinblick auf die Behandlungssequenz und -dauer bei Patienten. Es zeigte sich, dass proliferierende (Tumor) ECs eine höhere Strahlensensibilität aufweisen als nicht-proliferierende (Normal) ECs. Ein Protokoll konnte entwickelt werden, das die Isolation von primären ECs aus Lunge und Herz in hoher Reinheit erlaubt. Die Hirn Endothelioma Zelllinie BEND2 zeigt nach CBD Behandlung folgende Eigenschaften: BEND2 Zellen gehen nach Bestrahlung in einen G2-arrest; die ROS-Produktion wird durch CBD nicht inhibiert (Unterschied zu H5V und EAhy); N-Acetyl Cystein (NAC) kann den CBD-Effekt in BEND2 Zellen im klonogenen Überlebenstest nicht hemmen (Unterschied zu H5V).

Weiterführende Arbeiten: Vergleich der Effekte von CBD/FFB auf die BEND2 Zelllinie (Lisa Bauer) und proliferierenden Hirntumorzellen (Kooperation Bayan Alkotub; Fei Wang).

Ad AP3: Bestimmung der Zelltodmechanismen von Tumorzellen und unterschiedlichen ECs nach CBD Behandlung: CBD löst bei Tumorzellen keine klassische Apoptose aus, obgleich es zu einer Zellzahlreduktion kommt, welche durch Autophagie erklärt werden kann, welche über das Tumorsuppressorgen p53 und dem anti-Apoptose Molekül Hsp70 reguliert ist (Fei Wang). Es zeigten sich Unterschiede in den Effekten einer CBD Behandlung in Tumorzellen und ECs (Lisa Bauer).

Weiterführende Arbeiten: Aufklärung der Unterschiede der CBD-vermittelten Todesmechanismen in Tumorzellen und Tumor und Normal ECs

Ad AP4: Phänotypische Charakterisierung inflammatorischer Effekte nach FFB/CBD Behandlung: Eine Bestrahlung führt bei primären ECs zu einer chronischen Erhöhung von klassischen Inflammationsparametern (CD146, CD144, CD106, CD54), der Stressantwort (Hsp70) und des Fettmetabolismusmarkers CD36 (bei Herz ECs) (Lisa Bauer). Diese Strahlen-induzierte Schäden auf Normal ECs können durch eine CBD/FFB Behandlung kompensiert werden. *In vitro* Daten zeigen, dass durch Bestrahlung in proliferierenden Endothel-Zelllinien eine erhöhte Freisetzung von Sauerstoffradikalen (ROS) ausgelöst wird (Lisa Bauer), die durch eine kontinuierliche CBD-Behandlung inhibiert werden kann. Für die mit CBD-behandelten H5V Zellen konnte nach Bestrahlung zudem eine geringere Apoptose-Rate sowie verminderte DNA-Schäden (anhand des γ H2AX-Spiegels) im Vergleich zu unbehandelten Zellen nachgewiesen werden. Der anti-oxidativen Effekt von CBD auf die ROS-Produktion konnte in *in vitro* bestrahlten und CBD-behandelten primären Lungen-ECs reproduziert werden. Neben Hsp70 konnte mit der Heme-Oxygenase-1 (HO-1) ein weiteres Stressprotein identifiziert werden, das nach einer CBD-Behandlung in ECs anti-oxidative Effekte induziert. HO-1 steuert diverse zelluläre Prozesse zum Schutz vor oxidativem Stress. Durch N-Acetyl-Cystein (NAC) konnte die Wachstums-inhibierende Wirkung der CBD-Behandlung blockiert werden, weitere CBD-bedingte Effekte (HO-1 Hochregulation, ROS-Produktion, Inflammationsmarker-Expression) wurden jedoch von NAC nicht inhibiert. Dies schließt ROS und das Proteasom als alleinige Mediatoren der CBD-Behandlung aus.

In vivo konnte in bestrahltem Herz- und Lungen-Gewebe gezeigt werden, dass eine kontinuierliche Behandlung von Mäusen mit CBD (zwei Wochen vor und zwei Wochen nach Bestrahlung) die Expression von Inflammations-Parametern ICAM-1, ICAM-2, MCAM) reduzieren kann, wohingegen eine CBD Behandlung, die erst mit der Bestrahlung beginnt keine protektiven Wirkungen auf ECs besitzt. Der Effekt einer CBD Behandlung, die 2 Wochen vor der Bestrahlung begonnen wurde, hält überdies auch 10 Wochen nach Bestrahlung an, obwohl die CBD-Behandlung 2 Wochen nach Bestrahlung beendet wurde. Dieser Befund weist auf einen protektiven Effekt von CBDs hin, der sich entfaltet, wenn die CBD Gabe rechtzeitig vor der Bestrahlung gestartet wurde. Im Herzen wurde zudem beobachtet, dass CBD-behandelte Mäuse direkt im Anschluss an die Bestrahlung eine geringere Rate an durch ROS verursachte DNA-Doppelstrangbrüchen (Anhand des γ H2AX-Spiegels) aufweisen als unbehandelte bestrahlte Mäuse. 10 Wochen nach Bestrahlung wurde bei CBD-Behandlung eine geringere Anwesenheit von Immunzellen im Herzen festgestellt, insbesondere eine verminderte Menge an Macrophagen, die maßgeblich an strahleninduzierter chronischer Inflammation und Fibrose beteiligt sind. Auch die Menge der mit Fibrose assoziierten Proteine Kollagen Typ III, Fibronectin und Decorin sind in CBD-behandelten Mäusen 10 Wochen nach Bestrahlung vermindert oder normalisiert. Diese protektiven Effekte werden in Mäusen nicht beobachtet, wenn die 4-wöchige CBD-Gabe erst zum Bestrahlungstermin begonnen wurde. Bei dieser Behandlung zeigte sich keine Verringerung der Inflammationsmarker ICAM-1, ICAM-2 und MCAM im Vergleich zur unbehandelten Bestrahlungsgruppe.

Weiterführend Arbeiten: Es sollen weitere protektive Langzeit-Effekte von CBD auf die Vaskulatur des Herzens von Mäusen untersucht werden.

Ad AP5: Tube Formation unter Fluss, Lymphozytenadhäsion nach Behandlung mit CBD und Bestrahlung: Mit Hilfe des IBIDI Flusssystems wurde der Einfluss von CBD auf die Adhäsion von Lymphozyten an bestrahlte primäre ECs unter Fluss analysiert (Lisa Bauer). Es konnte gezeigt werden, dass sich frisch isolierte, primäre Lungen-ECs aus Mäusen für die Lymphozytenadhäsionsuntersuchungen im Flusssystem sehr gut eignen. Bei Perfusion mit stimulierten Lymphozyten kommt es zu einer Anhaftung der Immunzellen sowohl im Primärzellsystem als auch bei EC-Zelllinien. Im Primärzellsystem mit autologen Lymphozyten zeigte sich eine Adhäsion selektiv an Bereiche mit typischer Endothelzell-Morphologie. Bei Perfusion von primären Lungen-Endothelzellen 10 Wochen nach einer *in vivo* Bestrahlung zeigte sich eine verminderte Leukozyten-Adhäsion bei CBD-Behandlung (Lisa Bauer).

Weiterführende Arbeiten: Abgeschlossen.

Ad AP7: Mit Hilfe von LTP Messungen an frisch isoliertem Hippocampusgewebe von Mäusen nach Bestrahlung zeigte Markus Ballmann, dass die synaptische Plastizität des Hippocampus durch Bestrahlung (16 Gy) einer Gehirnhälfte der Maus stark beeinträchtigt wird, wohingegen die nicht-bestrahlte Hirnhemisphäre auch 2 Wochen nach Bestrahlung der anderen Hirnhemisphäre unbeeinflusst blieb, d.h. negative abkopale Effekte durch Bestrahlung konnten ausgeschlossen werden. Die reduzierte LTP-Leistung konnte mit einem signifikanten Anstieg inflammatorischer Marker auf ECs (Lisa Bauer) korreliert werden. Diese Marker konnten kontinuierlich auf Herz ECs bis zu 2 Wochen nach Bestrahlung nachgewiesen werden, d.h. es handelt sich hierbei um einen chronischen Strahlenschaden. In einer weiterführenden Tierversuchsreihe konnte Markus Ballmann zeigen, dass die negativen Effekte einer Bestrahlung auf die Gedächtnisleistung von Mäusen durch eine kontinuierliche CBD Gabe (i.p. Injektion CBD 20 mg/kg, täglich in Mäuse) vollständig kompensiert werden konnte. Dieser Trend konnte mit Fenofibrat (orale Gabe FF 100 mg/kg, täglich in Mäuse) leider nicht beobachtet werden. Des Weiteren konnte Markus Ballmann erstmals zeigen, dass in der Tumor-tragenden Hemisphäre (Glioblastom-Maus Model, GL261) die synaptische Plastizität negativ beeinflusst ist. Durch Bestrahlung konnte dieser Tumor erfolgreich behandelt werden. Die synaptische Plastizität bleibt aber weiterhin, aufgrund der Bestrahlung, negativ beeinflusst. In Kombination von Bestrahlung und CBD konnte erstmals gezeigt werden, dass der Tumor durch Bestrahlung erfolgreich behandelt und durch CBD die negative Beeinflussung der synaptischen Plastizität vollständig kompensiert wurde.

Weiterführende Arbeiten: In weiteren Versuchsreihen soll nun untersucht werden, ob CBD seine kompensatorische Wirkung auf die synaptische Plastizität durch Protektion vor der Bestrahlung, Reparation nach der Bestrahlung, oder einer Kombination beider Wirkweisen entfaltet.

Ad AP8: Neuronale „Spine Density“ Bestimmung: Zusätzlich zur LTP Messung als ein wichtiges funktionelles „Read-out“ für zelluläre Mechanismen, die relevant für Lernen und Gedächtnisleistung sind, wurde von Markus Ballmann auch die Dichte der neuronalen Dornfortsätze („Spine Density“) unter Strahlentherapie und nach einer kombinierten Strahlen-CBD Behandlung erfasst. Hierbei konnte erstmals eine signifikante Reduktion der neuronalen „Spine Density“ im Hippocampus der bestrahlten (16 Gy) Hemisphäre nachgewiesen werden. Die nicht-bestrahlte Hemisphäre blieb unbeeinflusst. Analog zu den Daten aus AP7 konnte Markus Ballmann zeigen, dass die negativen Effekte einer Bestrahlung auf die „Spine Density“ durch eine kontinuierliche CBD Gabe (i.p. Injektion CBD 20 mg/kg, täglich in Mäuse) vollständig kompensiert werden können.

Weiterführende Arbeiten: Die Erfassung und Auswertung der „Spine Density“ wird für alle weiteren, unter AP7 beschriebenen Arbeiten, fortgeführt.

Ad AP9: Astrozyten-abhängige Synapseneliminierung: Die Analysen zu diesem Arbeitspaket, welche zur Aufklärung der Ursachen u.a. für die LTP-Defekte dienen, kann jederzeit gestartet werden.

Weiterführende Arbeiten: Die Erfassung der Astrozyten-abhängigen Synapseneliminierung kann für alle weiteren, unter AP7 weiterführende Arbeiten, beschriebenen Gruppen durchgeführt werden.

AP10: Bestimmung der Mikroglia-Polarisation zur Identifizierung neuroinflammatorischer Prozesse: Ergänzend zu den Messungen von AP7-9 konnte von Markus Ballmann die Mikroglia-Polarisation, als Marker für den inflammatorischen Status, ermittelt werden. Es konnte gezeigt werden, dass in der bestrahlten (16 Gy) Hemisphäre im Vergleich zur sham (0 Gy) bestrahlten Kontroll-Hemisphäre, der Anteil der pro-inflammatorischen M1 Mikroglia stark erhöht ist. In Anwesenheit von CBD (kontinuierliche CBD Behandlung; i.p. Injektion CBD 20 mg/kg, täglich) konnte dieser Effekt erstmals in Mäusen umgekehrt werden. Der Anteil der anti-inflammatorischen M2 Mikroglia konnte in der bestrahlten (16 Gy) Hemisphäre, bezogen auf die sham-bestrahlte Hemisphäre, durch eine kontinuierliche *in vivo* Behandlung von Mäusen durch CBD erhöht werden. Die beschriebene Mikroglia-Polarisation hin zur M2 Mikroglia korrelierte mit den in AP7 und AP8 erhobenen Befunden.

Weiterführende Arbeiten: Die Erfassung der Mikroglia-Polarisation (M1 zu M2) wird für alle unter AP7 weiterführende Arbeiten, beschriebenen Gruppen fortgeführt. Ein Vergleich der kompensatorischen Effekte von CBD und FFB auf Normal ECs und der anti-tumoralen Effekte dieser Substanzen in Mäusen ist ebenfalls geplant.

4. Geplante Weiterarbeiten Sind unter Punkt 3 (Weiterführende Arbeiten) aufgelistet

5. Berichte, Veröffentlichungen

1. Bauer L, et al. Cannabidiol (CBD) protects lung endothelial cells from irradiation-induced oxidative stress and inflammation in vitro and in vivo. *Cancers* 16(21): 3589, <https://doi.org/10.3390/cancers16213589>, 2024.
2. Alkotub B, et al. Radiosensitizing capacity of fenofibrate in glioblastoma cells depends on lipid metabolism. *Redox Biology* 79: 103452, 2025.
3. Guder C, et al. Extracellular Hsp70 and circulating endometriotic cells as novel biomarkers for endometriosis. *Int J Mol Sci* 25(21): 11643, <https://doi.org/10.3390/ijms252111643>, 2024.
4. Wang F, et al. The immunomodulatory effects of cannabidiol on Hsp70-activated NK cells and tumor target cells. *Mol Immunol* 174: 1-10, doi: 10.1016/j.molimm.2024.07.008, 2024.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Helmholtz Zentrum München		Förderkennzeichen: 02 NUK 064B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Radio-EC-2: Kompensation strahleninduzierter Inflammation an der Mikrovaskulatur durch inflammationshemmende Substanzen, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.02.2021 bis 31.07.2025		Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 668.125,47 EUR		Projektleiter: Prof. Ntziachristos

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Ziel des vorliegenden Projekts ist es, akute und chronische sowie lokale als auch abkopale Strahlenschäden an Endothelzellen, Perizyten aus gesunden (Herz, Gehirn) und malignen (Glioblastom) Geweben zu untersuchen und mit Effekten auf das Immunsystem (Ali Bashiri Dezfouli) zu korrelieren. Der Schwerpunkt von Teilprojekt B liegt auf der Analyse der möglichen Schutzwirkung von Fenofibrat (FFB) oder Cannabidiol (CBD) auf Normalgewebsendothelzellen nach Strahlenbehandlung, dabei soll der Fokus v.a. auf Langzeitstrahlenschäden wie z.B. eine chronische Inflammation der Mikrovaskulatur gerichtet sein. Beide Substanzen sind Agonisten des Transkriptionsfaktors PPAR-alpha. Wir werden die Effekte der Substanzen FFB und CBD auf Normalgewebe-ECs (Herz, Gehirn) und Tumorgewebe (Glioblastom) aus bestrahlten oder scheinbestrahlten Tieren auf Proteinebene analysieren. Dazu werden Mäuse entweder scheinbestrahlt oder einer lokalen Bestrahlung in Anwesenheit und Abwesenheit der Substanzen unterzogen.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

AP1: Optimierung der Wirkung von Fenofibrat und Cannabidiol auf Endothelzellen und Perizyten nach unterschiedlichen

Strahlendosen (Einzeldosis, fraktionierte Dosen) in vitro.

AP2: Optimierung der Methoden zu Proteinextraktion und Proteinausbeute aus Geweben

AP3: Vergleichende Proteom-Analysen von Endothelzellen und Perizyten aus scheinbestrahlten und bestrahlten Geweben unterschiedlicher Herkunft mit und ohne Agonisten-Behandlung

AP4: Durchführung der Bioinformatik Analysen der Proteomik Daten

AP5: Validierung der Proteomik Daten mittels Immunoblotting, Enzymaktivitätstests, gezielter Transkriptom Analyse, Westen Blot Analyse und ELISA

AP6: Integrierung der Daten zu einem Modell über den biologischen Mechanismus der strahleninduzierten Pathogenese

Nachdem Bayan Alkotub mehrfach zeigen konnte, dass die Proteinmenge die aus Endothelzellen, Perizyten und Organschnitten (z.B. Gehirn) oder Tumor bei weitem nicht ausreichend ist, um eine sinnvolle breit angelegte Proteomanalyse durchzuführen, wurden die Ziele im Projekt 02 NUK 064B etwas modifiziert. Die späteren AP, welche sich mit der Aufklärung der Mechanismen einer Agonistenbehandlung in Zusammenhang mit Bestrahlung beschäftigen wurden in der Zeitabfolge nach vorne gerückt. Sobald die Mechanismen sowohl in vitro als auch in Mausmodellen eindeutig geklärt sind, sollen die entsprechenden Kandidatenproteine mittels Proteomanalyse wie geplant verifiziert werden. Diese Vorgehensweise ermöglicht es, das Projekt wie geplant, zu einem erfolgreichen Abschluss zu bringen ohne sehr hohe Zahlen an Mäusen zu opfern, die nötig wären, um die geplanten orientierenden Proteomanalysen durchzuführen.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

In der letzten Berichtsperiode wurde die Wirkung von Fenofibrat (FFB) hinsichtlich seiner Fähigkeit, Tumorzellen (Glioblastom) gegenüber einer Strahlentherapie zu sensibilisieren, getestet. Tumorzellen mit kleinen Lipidtröpfchen werden durch das freie Medikament FFB strahlensensibilisiert, wohingegen Tumorzellen mit großen Lipidtröpfchen durch Strahlentherapie geschützt werden. Daher gehen wir davon aus, dass der Lipidstoffwechsel eine Schlüsselrolle bei der strahlensensibilisierenden/strahlenschützenden Wirkung des freien Arzneimittels FFB spielt. Durch eine Änderung des Arzneimittelabgabesystems könnte die Strahlenschutz Wirkung von FFB überwunden werden. In künstliche Liposomen geladene FFB konnten Tumorzellen mit großen Lipidtröpfchen strahlensensibilisieren.

4. Geplante Weiterarbeiten

Derzeit wird die Wirkung von Fenofibrat FFB auf die Tumorummunogenität und die Mikroumgebung evaluiert. Die Wirkung von FFB auf das Glioblastom-Mikrogefäßsystem wird in der folgenden Berichtsperiode in vivo mithilfe von Raster-Scan-Optoacoustic Mesoscopy (RSOM) untersucht. Raster-Scan-Optoakustische Mesoskopie (RSOM) ist eine hochauflösende, nicht-invasive Bildgebungstechnik, die tief in Gewebe eindringen kann, label-freie 3D-Darstellungen mit hohem optoakustischen Kontrast liefert und sich besonders für die Untersuchung vaskulärer Strukturen und pathologischer Veränderungen eignet.

5. Berichte, Veröffentlichungen

1. Melissa Schwab, Ali Bashiri Dezfouli, Mohammad Khosravi, Bayan Alkotub, Lisa Bauer, Mohammad Javed Tahmasebi Birgani & Gabriele Multhoff (2024) The radiation- and chemosensitizing capacity of diclofenac can be predicted by a decreased lactate metabolism and stress response. *Radiat Oncol* 19:7
2. Andrea Wittmann, Anna Bartels, **Bayan Alkotub**, Lisa Bauer, Morteza Hasanzadeh Kafshgari, Gabriele Multhoff (2023) Chronic inflammatory effects of in vivo irradiation of the murine heart on endothelial cells mimic mechanisms involved in atherosclerosis. *Strahlentherapie und Onkologie* 199: 1214-1224
3. B. Alkotub, L. Bauer, A.B. Dezfouli, K. Hachani, V. Ntziachristos, G. Multhoff, M.H. Kafshgari (2025) Radiosensitizing Capacity of Fenofibrate in Glioblastoma Cells Depends on Lipid Metabolism. *Redox Biology*, <https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103452>.
4. Bauer, L.; Alkotub, B.; Ballmann, M.; Hasanzadeh Kafshgari, M.; Rammes, G.; Multhoff, G. (2024) Cannabidiol (CBD) Protects Lung Endothelial Cells from Irradiation-Induced Oxidative Stress and Inflammation In Vitro and In Vivo. *Cancers* 2024, 16, 3589. <https://doi.org/10.3390/cancers16213589>
5. Fei Wang, Ali Bashiri Dezfouli, Gabriele Multhoff (2024) The immunomodulatory effects of cannabidiol on Hsp70-activated NK cells and tumor target cells. *Molecular Immunology* 174: 1-10

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universitätsklinikum der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg Klinik für Strahlenheilkunde, Robert-Koch-Str. 3, 79106 Freiburg		Förderkennzeichen: 02 NUK 064C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Radio-EC-2: Kompensation strahleninduzierter Inflammation an der Mikrovaskulatur durch inflammationshemmende Substanzen, Teilprojekt C		
Zuordnung zu den FuE-Feldern des Förderprogramms: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.02.2021 bis 31.01.2025	Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024	
Gesamtkosten des Vorhabens: 806.321,81 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Gabriele Niedermann	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

In diesem Verbundprojekt sollen akute und chronische, lokale und abkopale Strahlenschäden an Endothelzellen und Perizyten aus gesunden und malignen Geweben systematisch untersucht werden und mit Effekten auf das Immunsystem korreliert werden. In diesem Teilprojekt werden Tumormodelle mit einem bestrahlten und einem nicht bestrahlten Tumor eingesetzt. Zunächst werden die Auswirkungen von nicht-ablativer bzw. ablativer Bestrahlung auf primäre Tumor-Endothelzellen und Tumor-Perizyten mit und ohne Immuntherapie untersucht. Neben dem Zellüberleben und anderen radiobiologischen Parametern soll der Schwerpunkt auf Untersuchungen des bestrahlungsinduzierten inflammatorischen Phänotyps liegen. Dabei sollen auch inflammatorische Effekte der Tumorbestrahlung auf Endothelzellen und Perizyten von Herz und Lunge (systemische inflammatorische Normalgewebseffekte) untersucht werden. Anschließend möchten wir die Effekte einer zusätzlichen Gabe von Fenofibrat und Cannabidiol bei alleiniger Radiotherapie und bei kombinierter Radio- Immuntherapie analysieren. Dabei sollen Dosen von Fenofibrat bzw. Cannabidiol verwendet werden, die einen Schutz von Normalgewebs-Endothelzellen verleihen, und, wenn möglich, auch einen anti-tumoralen bzw. radiosensitivierenden Effekt haben. Neben der Wirkung auf das lokale und abkopale Tumorstadium sollen dann wieder die radiobiologischen Effekte auf Tumor- und Normalgewebsendothelien sowie deren Inflamationsstatus untersucht werden. Ziel dieses Teilprojektes ist es, neben der potenziell protektiven Wirkung der PPAR alpha regulierenden Substanzen auf die Mikrovaskulatur von Normalgeweben auch deren Einfluss auf Tumorendothelien und auf die anti-tumoralen Effekte kombinierter Strahlen/Immuntherapien zu untersuchen. Aufgrund der bekannten anti-tumoralen und strahlensensitivierenden Wirkung dieser Substanzen erwarten wir neben einer Abmilderung der Strahlenschäden an Normalendothelien auch eine bessere Wirksamkeit kombinierter Strahlen- und Immuntherapien.

Zusammenarbeit mit Klinik für Radioonkologie, Klinikum rechts der Isar (TU München) Dr. Sievert (02NUK064A) und mit HMGU Institut für Strahlenbiologie Dr. Tapio (02NUK064B). Folgevorhaben von 02NUK038 „Verbundprojekt Endothelzellen: Effekte niedriger, mittlerer und hoher Strahlendosen auf primäre mikrovaskuläre Endothelzellen unterschiedlicher Normalgewebe.“

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

1. Tumorbestrahlung (ablativ bzw. nicht-ablativ) +/- Immuntherapie sowie Isolierung von Endothelzellen und Perizyten aus bestrahltem und nicht bestrahltem Tumor sowie Lunge und Herz.

2. Erfassung direkter und indirekter genotoxischer Effekte auf Endothelzellen und Perizyten aus bestrahltem und nicht bestrahltem Tumor sowie Lunge und Herz.
3. Phänotyp- und Proteom-Analysen (Inflammationsstatus) von Endothelzellen und Perizyten aus bestrahltem und nicht bestrahltem Tumor sowie Lunge und Herz.
4. Erfassung antitumoraler Effekte nach Tumorbestrahlung +/- Immuntherapie +/- Fenofibrat oder Cannabidiol.
5. Radiobiologische Analysen nach Tumorbestrahlung +/- Immuntherapie +/- Fenofibrat oder Cannabidiol.
6. Phänotyp- und Proteom-Analysen vor allen Dingen zur Charakterisierung des Inflammationsstatus von Endothelzellen und Perizyten aus bestrahltem und nicht bestrahltem Tumor sowie Lunge und Herz nach Tumorbestrahlung +/- Immuntherapie +/- Fenofibrat oder Cannabidiol.
7. Funktionelle Analyse von Endothelzellen unter physiologischen Fluss/Scherstressbedingungen nach Tumorbestrahlung +/- Immuntherapie +/- Fenofibrat oder Cannabidiol.
8. Erstellung eines Modells zu den biologischen Mechanismen der strahlen-induzierten Pathogenese an der Mikrovaskulatur mit und ohne Fenofibrat oder Cannabidiol zusammen mit den anderen Teilprojekten.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im zweiten Halbjahr 2024 haben wir neue Ergebnisse zu den molekularen Mechanismen, vor allem zum cGAS/STING- und zum PPAR-alpha Weg, erhalten. Es wurden Tumoreinzelzellsuspensionen, und dabei vor allen Dingen Tumorzellen, Endothelzellen und andere Zellen der Tumormikroumgebung untersucht. Des Weiteren wurden metabolische Veränderungen bei der Glykolyse und dem Fettsäurestoffwechsel in diesen Zellpopulationen nach Behandlung der Mäuse mit Bestrahlung und Fenofibrat analysiert. Ebenfalls durchgeführt wurden solche metabolischen Untersuchungen an isolierten Tumorzellen *in vitro* nach Bestrahlung mit verschiedenen RT Dosen und Fraktionierungsschemata +/- Fenofibrat.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im ersten Halbjahr 2025 möchten wir die obengenannten mechanistischen Untersuchungen abschliessen. Ein Schwerpunkt wird dabei auf Einzelzellanalysen mittels scRNAseq und hochdimensionalen spektraldurchflußzytometrischen Analysen sowie Validierungsexperimenten zum molekularen Mechanismus liegen. Im Februar 2025 ist ein Treffen mit den Münchener Kooperationspartnern zum Datenaustausch geplant.

5. Berichte, Veröffentlichungen

GEFI Dissertationspreis der Biologischen Fakultät der Universität Freiburg für Kateryna Onyshchenko für ihre Dissertation mit der Benotung „summa cum laude“.

Poster für das Young Scientists Symposium der Deutschen Gesellschaft für Biologische Strahlenforschung (DeGBS) September 2024:

Adding a PPAR α agonist enhances T cell-mediated effects of RT in combination with anti-PD-1 Wang M., Rao X., Gaedicke S., Wang L., Menz B., Multhoff G., Niedermann G.

Comparison of two triple therapy regimens involving RT and anti-PD-1 in tumor-bearing mice Xi Rao, Kateryna Onyshchenko, Liqun Wang, Meidan Wang, Gabriele Niedermann

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) 85764 Oberschleißheim	Förderkennzeichen: 02 NUK 065AX
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien Teilprojekt AX	
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung	
Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2023 bis 30.09.2025	Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 322.588,00 EUR	Projektleiterin: Dr. Kerstin Hürkamp

1. Vorhabensziele (Gesamtverbund) / Bezug zu anderen Vorhaben

In aktuellen nuklearmedizinischen Therapieansätzen zur palliativen Behandlung von metastasierendem, kastrationsrefraktärem Prostatakrebs (insbesondere ^{223}Ra , ^{177}Lu -PSMA oder ^{225}Ac -PSMA) werden die applizierten Radionuklide und ihre Folgeprodukte vom Patienten über die Atemluft, die Haut, den Urin und den Stuhl zum großen Teil wieder ausgeschieden. Klinikpersonal und Angehörige der Patienten sind während und nach der Therapie über die emittierte Gamma- und Bremsstrahlung, aber auch die Raumluft, die Atemluft oder über Hautkontaminationen in Folge der Versorgung der Patienten einer erhöhten Strahlenexposition ausgesetzt. Im Verbundprojekt wird in sechs Arbeitspaketen untersucht, welche Expositionen durch die behandelten Patienten in der Klinik entstehen, wie hoch die effektiven Dosen für Klinikpersonal und Angehörige sein werden und wie sie minimiert werden können. Eine individualisierte Dosimetrie der nuklearmedizinischen Therapien, die die Berechnung der erzielten Tumordosis sowie der Strahlenexposition von Risiko-Organen des einzelnen Patienten beinhaltet, soll den Einsatz der Radionuklide optimieren. Der Ansatz dient der Verbesserung des Strahlenschutzes für Patient, Klinikpersonal und Angehörige. Zusammenarbeiten der Verbundpartner Bundesamt für Strahlenschutz, den Kliniken für Nuklearmedizin rechts der Isar der Technischen Universität München und der Ludwig-Maximilians-Universität München, des VKTA Rossendorf und der Fa. SARAD GmbH sind in den Programmen der jeweiligen Arbeitspakete festgelegt.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Das Untersuchungsprogramm im Teilprojekt AX ist in zwei Arbeitspakete (AP) mit folgenden Themen gegliedert:

Arbeitspaket 1.1 (Shamil Galvez Febles, Kerstin Hürkamp, BfS - UR3)

Atem- und Raumluft: Radionuklide in der Atemluft von Patienten und der Raumluft in nuklearmedizinischen Einrichtungen

Arbeitspaket 3 (Lena Katzdobler, Weibo Li, BfS - MB3)

Biokinetische Modelle: Biokinetische Modellierung und interne Dosisabschätzung für Klinikpersonal und Patienten auf der Basis experimenteller Messdaten

Das Teilprojekt AX befasst sich mit der Erfassung (Messung, biokinetische Modellierung, interne Dosimetrie) signifikanter Expositionen durch die Inhalation von Therapienukliden, die mit der Medikation und Versorgung der Patienten betraut sind. Die aufgenommene Strahlendosis ist essentiell für die Abschätzung des quantitativen Gesundheitsrisikos am Arbeitsplatz.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Mangels Xofigo®- ($^{223}\text{RaCl}_2$) und ^{225}Ac -PSMA-Patienten im Klinikum der Universität München (LMU) im zweiten Halbjahr 2024, von denen Atemluftproben gewonnen werden konnten, wurde im AP1.1 hauptsächlich das biokinetisch Actinium-Inhalationsmodell weiter optimiert, indem die zeitintegrierten Aktivitätskoeffizienten und berechneten Energiedosen des Modells nach ICRP mit modifizierten Modellen für das Tochternuklid ^{221}Fr verglichen und validiert wurden. Zur Vorbereitung der Atemluftmessungen wurde das Prozedere für Probenentnahme und Messungen definiert und entsprechende Messgeometrien für die Gammaskpektrometrie für eine experimentelle und numerische Effizienzkalibrierung hergestellt. Für die Atemluftmessungen konnte der Kontakt zur Klinik für Nuklearmedizin der Charité in Berlin hergestellt werden, wo im Jahr 2025 auch Probenentnahmen mit Atemluftbeuteln stattfinden sollen.

Im AP3 wurde das Manuskript zu den Ergebnissen zum Exhalationsmodell von ^{219}Rn -Gas während der Behandlung mit $^{223}\text{RaCl}_2$ fertiggestellt und wird nun zur Publikation in *Radiation and Environmental Biophysics* eingereicht. Die Qualitätssicherung der in SAAM II implementierten Inhalationsmodelle von ^{219}Rn -Gas und seiner in der Luft produzierten Tochternuklide wurde weitergeführt. Im November 2024 fand das zweite Thesis Committee Meeting der Doktorandin Lena Katzdobler statt, auf dem der Fortschritt der Arbeiten diskutiert und ein Zeitplan für die folgenden Monate erstellt wurden.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Arbeiten werden entsprechend der Arbeitspaketbeschreibungen fortgeführt.

Für die Raumluftmessungen in den Kliniken, bei denen ein zu hoher Radon-Untergrund die Messungen stört, soll ein stickstoffgespültes Inlet-System getestet werden, das den Untergrund minimiert. Hiermit sollen zumindest die bestehenden Messungen besser interpretierbar sein für den Nachweis möglicher Spuren von Therapienukliden in der Raumluft. Die Messungen der Atemluft von Patienten werden auf das Klinikum der Nuklearmedizin der Charité in Berlin ausgeweitet, um mehr Patienten zu gewinnen. Die Atemluft wird über Filter gesaugt und gammaspektrometrisch die Aktivitäten der Therapienuklide ^{223}Ra und ^{225}Ac (v.a. über Folgeprodukte) bestimmt. Die Ergebnisse gehen als Input-Parameter in die biokinetischen Modelle ein, um die Strahlenexposition des Klinikpersonals abzuschätzen.

Im AP3 wird das Manuskript zur Dosimetrie bei Inhalation von ^{219}Rn -Gas und Folgeprodukten für Klinikpersonal und Angehörige während der Therapie mit $^{223}\text{RaCl}_2$ verfasst.

In Kooperation mit AP4.2 werden mit Hilfe der extrahierten Aktivitätsdaten für ^{177}Lu -PSMA-I&T aus klinischen SPECT/CT-Bildgebungsdaten patienten-spezifische biokinetische Modelle sowie ein pharmakokinetisches Populationsmodell konstruiert. Die Biokinetik, d.h., Zeit-Aktivitäts-Kurven, zeitintegrierte Aktivitätskoeffizienten und die Energiedosen für ^{177}Lu -PSMA-I&T absorbiert in Knochen- und Lymphknotenmetastasen werden ermittelt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Hürkamp, K., Brosch-Lenz, J., Delker, A., Galvez Febles, S.S., Großmann, S., Katzdobler, L., Li, W.B., Liubchenko, G., Oeser, V., Walther D., Ziegler, S. (2024). "Enhancing Radiation Protection for Personnel, Patient Relatives, and the Public for Patients Receiving Radiopharmaceutical Therapy – Results of the ExperT Project. Oral presentation, 5th European Congress of Medical Physics, 11.-14. September 2024, München.

Galvez Febles, S.S., Hürkamp, K., Li, W.B., Oeser, V., Spielmann, V., Rühm, W. (2024). Measurement of ^{225}Ac in the air in nuclear medicine treatment rooms and assessment of the internal dose to clinical staff and caregivers. Oral presentation, 37th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, 19.-23. October 2024, Hamburg.

Galvez Febles, S.S., Hürkamp, K., Oeser, V., Rühm, W. (2024). Radiation exposure to clinical staff - Measurement of room air in nuclear medicine treatment rooms. Vortrag Tag der Forschung am BfS, 16.-17. Oktober 2024, Oberschleißheim.

Katzdobler, L., Li, W.B. (2024). Biokinetische Modellierung und interne Dosisabschätzung für Klinikpersonal und Patienten auf der Basis experimenteller Messdaten in mCRPC-Therapien. Vortrag Tag der Forschung am BfS, 16.-17. Oktober 2024, Oberschleißheim.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik Ismaninger Straße 22, 81675 München		Förderkennzeichen: 02 NUK 065B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ExpertT: Strahlenschutz in der Klinik - Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2021 bis 30.09.2024	Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 30.09.2024	
Gesamtkosten des Vorhabens: 146.857,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Wolfgang Weber	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

In aktuellen nuklearmedizinischen Therapieansätzen zur palliativen Behandlung von metastasierendem, kastrationsrefraktärem Prostatakrebs (insbesondere ^{223}Ra , ^{177}Lu -PSMA oder ^{225}Ac -PSMA) werden die applizierten Radionuklide und ihre Folgeprodukte vom Patienten über die Atemluft, die Haut, den Urin und den Stuhl zum großen Teil wieder ausgeschieden. Klinikpersonal und Angehörige der Patienten sind während und nach der Therapie über die emittierte Gamma- und Bremsstrahlung, aber auch die Raumluft, die Atemluft oder über Hautkontaminationen in Folge der Versorgung der Patienten einer erhöhten Strahlenexposition ausgesetzt. Im Verbundprojekt soll in sechs Arbeitspaketen untersucht werden, welche Expositionen durch die behandelten Patienten in der Klinik entstehen, wie hoch die effektiven Dosen für Klinikpersonal und Angehörige sein werden und wie sie minimiert werden können. Der Ansatz dient der Verbesserung des Strahlenschutzes für Patienten, Klinikpersonal und Angehörige. Zusammenarbeiten der Verbundpartner Helmholtz Zentrum München, den Kliniken für Nuklearmedizin rechts der Isar der Technischen Universität München und der Ludwig-Maximilians-Universität München, des VKTA Rossendorf und der Fa. SARAD GmbH sind in den Programmen der jeweiligen Arbeitspakete festgelegt.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

- Arbeitspaket 1 – anvisierter Zeitraum: Monat 1-24
Sammlung und Analyse von Proben der Therapiesektion für ^{177}Lu -, ^{225}Ac -PSMA und ^{223}Ra
- Arbeitspaket 2 – anvisierter Zeitraum: Monat 1-24
Erstellung und Validierung der kinetischen Modelle auf Basis nichtinvasiver Bildgebung
Möglichkeit der Modellvereinfachung, Parameter-Festlegung
- Arbeitspaket 3 – anvisierter Zeitraum: Monat 13-27
Synchronisation der Ergebnisse mit Projektpartnern
- Arbeitspaket 4 – anvisierter Zeitraum: Monat 19-36
Evaluation der Ergebnisse und Publikationen

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Das Manuskript zur Untersuchung der Oberflächenkontaminationen in Patientenzimmern während des 48-stündigen stationären Aufenthaltes nach Gabe der ^{177}Lu -PSMA und ^{225}Ac -PSMA Therapie wurde fertiggestellt, beim Journal of Nuclear Medicine eingereicht und als „Reject De Novo“ begutachtet. Die Neueinreichung erfolgt zeitnah unter Berücksichtigung der Kommentare der Reviewer. Hierbei wurde insbesondere berücksichtigt, welche effektive Dosen aus den Kontaminationen für Patientenangehörige und Personal auf nuklearmedizinischen Therapiestationen resultieren. Dabei wurden die Dosiskoeffizienten für Inkorporation nach RiPhyKo verwendet und für das Personal aufgrund der bestehenden Strahlenschutzanweisungen ein Inkorporationsfaktor von 10-4 angenommen. Für die Patientenangehörige wurden die Werte auf 6 (^{177}Lu -PSMA) bzw. 3 (^{225}Ac -PSMA) Therapiezyklen extrapoliert, während für das Personal sehr konservativ auf die Gesamtanzahl an ^{177}Lu - und ^{225}Ac -PSMA Therapien im Jahr 2023 skaliert wurde. Für erwachsene Patientenangehörige wurden kleine effektive Dosen $<0.41\text{ mSv}$ (^{177}Lu -PSMA) bzw. 0.14 mSv (^{225}Ac -PSMA) für die Gesamtanzahl an möglichen Therapiezyklen festgestellt. Dies beruht weiter auf der Annahme, dass die gesamte Oberflächenkontamination inkorporiert wurde. Für Kleinkinder jünger als 1 Jahr hingegen wurden große effektive Dosen von 4.72 mSv (^{177}Lu -PSMA) bzw. 2.70 mSv (^{225}Ac -PSMA) gefunden. Strahlenschutzanweisungen sollten daher Abstand von Kleinkindern unmittelbar nach der Therapie beinhalten. Für das Personal auf nuklearmedizinischen Therapiestationen wurden nur sehr geringe effektive Dosen festgestellt. Insbesondere wenn die Gesamtanzahl an Therapien (559 ^{177}Lu -PSMA, 20 ^{225}Ac -SPMA) im Jahr 2023 berücksichtigt wurden fanden sich maximale effektive Dosen von 0.0038 mSv (^{177}Lu -PSMA) bzw. 0.000094 mSv (^{225}Ac -PSMA).

Es wurden im Berichtszeitraum keine weiteren Messungen der Raumluft bei der Synthese der ^{225}Ac -PSMA Therapie und danach in je einem Patientenzimmer mit dem Gerät AER5000 der Firma SARAD durchgeführt, da das Gerät zur Kalibrierung beim Projektpartner ist. Aktuell konnten keine weiteren Urinproben für die VKTA gesammelt werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

- Überarbeitung des Manuskriptes und Neueinreichung.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Siehe oben, die Neueinreichung des überarbeiteten Manuskriptes ist zeitnah geplant.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Ludwig-Maximilians-Universität München LMU Klinikum - Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Marchioninistr. 15, 81377 München	Förderkennzeichen: 02 NUK 065C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik, Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt C	
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung	
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2021 bis 30.09.2024	Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 30.09.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 285.199,00 EUR	Projektleiterin: Prof. Dr. Sibylle Ziegler

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

In aktuellen nuklearmedizinischen Therapieansätzen zur palliativen Behandlung von metastasierendem, kastrationsrefraktärem Prostatakrebs (insbesondere ^{223}Ra , ^{177}Lu -PSMA oder ^{225}Ac -PSMA) werden die applizierten Radionuklide und ihre Folgeprodukte vom Patienten über die Atemluft, die Haut, den Urin und den Stuhl zum großen Teil wieder ausgeschieden. Klinikpersonal und Angehörige der Patienten sind während und nach der Therapie über die emittierte Gamma- und Bremsstrahlung, aber auch die Raumluft, die Atemluft oder über Hautkontaminationen in Folge der Versorgung der Patienten einer erhöhten Strahlenexposition ausgesetzt. Im Verbundprojekt soll in sechs Arbeitspaketen untersucht werden, welche Expositionen durch die behandelten Patienten in der Klinik entstehen, wie hoch die effektiven Dosen für Klinikpersonal und Angehörige sein werden und wie sie minimiert werden können. Eine individualisierte Dosimetrie der nuklearmedizinischen Therapien, die die Berechnung der erzielten Tumordosis sowie der Strahlenexposition von Risiko-Organen des einzelnen Patienten beinhaltet, soll den Einsatz der Radionuklide optimieren. Der Ansatz dient der Verbesserung des Strahlenschutzes für Patient, Klinikpersonal und Angehörige. Zusammenarbeiten der Verbundpartner Helmholtz Zentrum München, den Kliniken für Nuklearmedizin rechts der Isar der Technischen Universität München und der Ludwig-Maximilians-Universität München, des VKTA Rossendorf und der Fa. SARAD GmbH sind in den Programmen der jeweiligen Arbeitspakete festgelegt.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspaket

Die ^{225}Ac -PSMA Therapie stellt eine vielversprechende Therapiealternative für das fortgeschrittene Prostatakarzinom bei unzureichendem Ansprechen auf die ^{177}Lu -PSMA dar. Jedoch existiert bisher keine klinische ^{225}Ac -Bildgebung, sodass die Patientenspezifische Pharmakokinetik und insbesondere die Ausscheidung des ^{225}Ac und seiner Tochternuklide bisher größtenteils unbekannt ist. Zudem dient die Patientenspezifische Bildgebung als Basis für die individualisierte Dosimetrie. Im Rahmen des Projekts soll eine klinische Bildgebung des ^{225}Ac bzw. der Tochternuklide realisiert und in Kombination mit Probenmessungen (Urin, Blut) die Pharmakokinetik und Dosimetrie des ^{225}Ac untersucht werden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Ergänzend zu den bisherigen Studien zur Bildgebung und Dosimetrie für Läsionen und der Niere als repräsentativem Risikoorgan, wurde der Fokus verstärkt auf die Bildgebung der Speicheldrüsen gelegt. Die Speicheldrüsen gelten als eines der wichtigsten Risikoorgane in der PSMA-Therapie, da die PSMA-Therapie mit einer strahleninduzierten Mundtrockenheit einhergehen kann, die die Lebensqualität der Patienten erheblich einschränken und zum Therapieabbruch führen kann. Gleichzeitig liegen die typischen Speicheldrüsenvolumina nahe an der Auflösungsgrenze der derzeitigen 225Ac-SPECT. Patientenbewegungen während der SPECT-Aufnahme, insbesondere bei langen Liegezeiten, oder auch zwischen SPECT und CT können zu signifikanten Fehlern in der Bildquantifizierung und Dosimetrie führen, da sich die Speicheldrüsen in einer sehr heterogenen Gewebeumgebung (Weichteilgewebe, Knochen, Luft) befinden.

Um Bewegungsfehler zu minimieren, wurde die Kopflagerung während der SPECT-Aufnahme in Zusammenarbeit mit den MTRAs der Klinik optimiert. Hierzu wurden verschiedene Lagerungshilfen zur Fixierung des Kopfes getestet, insbesondere eine aufsteckbare Kopfschale aus der Hirnbildgebung, eine Zervikalstütze (Stiffneck) und ein Vakuumkissen, das durch Ablassen der Luft versteift werden kann. Aus Sicht des Patientenkomforts und der klinischen Praktikabilität erwies sich das Vakuumkissen als am besten geeignet und wird seitdem bei allen SPECT-Untersuchungen im Rahmen der PSMA-Therapie eingesetzt. Seitdem hat sich insbesondere die SPECT-CT Fusion in den Patientendaten visuell deutlich verbessert.

Um die quantitative und qualitative Qualität der 225Ac-SPECT der Speicheldrüsen systematisch zu verbessern, wurde ein Phantomdatensatz auf Basis von Patienten-CTs aus der PSMA-PET/CT Diagnostik erstellt. Hierzu wurden in zehn CT Datensätzen die Speicheldrüsen mit Hilfe eines Oberarztes manuell im CT segmentiert. Diese digitalen Speicheldrüsenphantome können nun zur Simulation von 225Ac-SPECT Daten verwendet werden (SIMIND Monte Carlo tool), die wiederum dazu dienen, einen optimierten Workflow für die Speicheldrüsendosimetrie im Rahmen der 225Ac-PSMA-Therapie zu entwerfen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die weiteren Arbeiten umfassen die weitere Optimierung der Bildgebungsparameter sowie des dosimetrischen Workflows für die Speicheldrüsen. Für die Optimierung der Bildgebungsparameter sollen neben simulierten Phantomdaten auch wieder Daten der 177Lu/225Ac-PSMA-Kombinationstherapie verwendet werden. Im Hinblick auf die Optimierung des Dosimetrieworkflows ist unter anderem geplant, die Qualität der automatischen Volumensegmentierung durch AI-basierte CT-Segmentierung (MIM Contour ProtégéAI) zu verbessern. Die manuelle CT-Segmentierung war hier bisher zu aufwändig für die klinische Routine, während für die automatische Threshold-Segmentierung der SPECT in den zehn manuell segmentierten Patienten ein hoher Volumenfehler nachgewiesen werden konnte (40+/-19 %). Die Qualität der Speicheldrüsendosimetrie selbst soll durch Methoden der Partialvolumenkorrektur (z.B. Oversize-VOI) zu verbessert werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: VKTA – Strahlenschutz, Analytik & Entsorgung e.V.		Förderkennzeichen: 02 NUK 065D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt D		
Zuordnung zu den FuE-Feldern des Förderprogramms: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2021 bis 30.09.2024	Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 30.09.2024	
Gesamtkosten des Vorhabens: 240.400,00 EUR	Projektleiter: Dr. Sina Großmann	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

In aktuellen nuklearmedizinischen Therapieansätzen zur palliativen Behandlung von metastasierendem, kastrationsrefraktärem Prostatakrebs (insbesondere ^{223}Ra , ^{177}Lu -PSMA oder ^{225}Ac -PSMA) werden die applizierten Radionuklide und ihre Folgeprodukte vom Patienten über die Atemluft, die Haut, den Urin und den Stuhl zum großen Teil wieder ausgeschieden. Klinikpersonal und Angehörige der Patienten sind während und nach der Therapie über die emittierte Gamma- und Bremsstrahlung, aber auch die Raumluft, die Atemluft oder über Hautkontaminationen in Folge der Versorgung der Patienten einer erhöhten Strahlenexposition ausgesetzt. Im Verbundprojekt soll in sechs Arbeitspaketen untersucht werden, welche Expositionen durch die behandelten Patienten in der Klinik entstehen, wie hoch die effektiven Dosen für Klinikpersonal und Angehörige sein werden und wie sie minimiert werden können. Eine individualisierte Dosimetrie der nuklearmedizinischen Therapien, die die Berechnung der erzielten Tumordosis sowie der Strahlenexposition von Risiko-Organen des einzelnen Patienten beinhaltet, soll den Einsatz der Radionuklide optimieren. Der Ansatz dient der Verbesserung des Strahlenschutzes für Patient, Klinikpersonal und Angehörige. Zusammenarbeiten der Verbundpartner Bundesamt für Strahlenschutz, den Kliniken für Nuklearmedizin rechts der Isar, der Technischen Universität München, der Ludwig-Maximilians-Universität München, des VKTA Rossendorf e.V. und der Fa. SARAD GmbH sind in den Programmen der jeweiligen Arbeitspakete festgelegt. Das Teilprojekt D befasst sich mit der Analytik von Ausscheidungsproben zur Überwachung der Inkorporation der eingesetzten Radionuklide, vor allem für Beschäftigte von Kliniken und Pflegediensten sowie für Angehörige, aber auch für den Patienten selbst. Ziel ist die Entwicklung von routinetauglichen Analyseverfahren für ^{223}Ra und ^{225}Ac sowie deren Anwendung zur experimentellen Abschätzung der Strahlenexposition von Kontaktpersonen, die im Zusammenhang mit den Ausscheidungsdaten des Patienten steht.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

- Schritt 1: Entwicklung von routinetauglichen Methoden zur Bestimmung von ^{223}Ra und ^{225}Ac in Urin und Stuhl
- Schritt 2: Ausscheidungsanalytik von Patienten sowie Beschäftigten und pflegenden Familienangehörigen und Abschätzung der Strahlenexposition
- Schritt 3: Analytik von Probenmaterial der anderen Arbeitspakete
- Schritt 4: Überlegungen zur Übertragung auf ^{227}Th -haltige Radiopharmaka

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Für Schritt 1:

- Erstellung von Methodenbeschreibung und Laborprotokollen im Rahmen der flexiblen Akkreditierung zur Vorbereitung der Übernahme der neuen Methoden in den Routinebetrieb des akkreditierten Labors
- Weitere Versuche zur Validierung der fertigen Methoden durch Laborpersonal in Vorbereitung eines Validierungsberichts

Für Schritt 2:

- Intensive Kommunikation mit den Verbundpartnern der Uniklinik München, um Urinproben von Patienten bzw. Pflegepersonal während einer oder mehrerer Therapien mit Ac-225 oder Ra-223 zu erhalten
- Da alle geplanten Therapien im Rahmen der Restlaufzeit des Projekts abgesagt wurden, konnten keine zusätzlichen Messungen realer Proben aus dem Klinikalltag zur Erweiterung der Datenlage durchgeführt werden. (Stattdessen Fokussierung auf Validierung der Methode, siehe Schritt 1)

Für Schritt 4:

- Literaturrecherche zu neuen Ansätzen mit anderen Radionukliden in der Nuklearmedizin und möglichen Ansätzen zu Methoden der Analytik

4. Geplante Weiterarbeiten

- Endgültige Auswertung und Zusammenstellung aller Ergebnisse
- Versuche zur Übertragung der Methoden auf andere Nuklide (z.B. ^{227}Ac) und andere Probenmaterialien (z.B. Boden, Sediment, andere biologische Matrices), wodurch die Anwendbarkeit auf radioökologische Fragestellungen erweitert wird

5. Berichte, Veröffentlichungen

Poster bei der Jahrestagung des Fachverbandes für Strahlenschutz (FS), 16. – 20. September 2024, Titel: „Bestimmung von Radium- und Actinium-Isotopen auf Low-Level-Aktivitätsniveau“, Autoren: D. Walther, S. Großmann, D. Hild

Poster bei der Jahrestagung der GDCh-Fachgruppe Nuklearchemie 2024, 05. – 07. November 2024, Titel: „Bestimmung von Radium- und Actinium-Isotopen auf Low-Level-Aktivitätsniveau“, Autoren: D. Walther, S. Großmann, D. Hild

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: SARAD GmbH		Förderkennzeichen: 02 NUK 065E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ExpertT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt E		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung BMBF		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2021 bis 30.09.2024		Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 30.09.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 178.132,00 EUR		Projektleiter: Veikko Oeser

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Zur palliativen Behandlung von metastasierendem, kastrationsrefraktärem Prostatakrebs werden

zunehmend neue nuklearmedizinische Therapieansätze in deutschen Kliniken verfolgt, bei denen z.T. flüchtige Radionuklide von den Patienten ausgeschieden werden. Dazu gehören neben dem bereits zugelassenen Radium-223 (^{223}Ra) insbesondere Therapien mit Lutetium-177 oder Actinium-225 markierten Liganden des „Prostata Spezifischen Membran Antigens“ (PSMA I&T, PSMA-617) und Radiopeptiden (DOTATATE). Bei einer Radionuklidtherapie werden dem Patienten hohe Aktivitäten an Radionukliden appliziert. Diese Radionuklide und ihre Folgeprodukte werden vom Patienten über die Atemluft, die Haut, den Urin und den Stuhl zum großen Teil wieder ausgeschieden. Klinikpersonal und Angehörige der Patienten sind während und nach der Therapie über die emittierte Gamma- und Bremsstrahlung, aber auch die Raumluft, die Atemluft oder über Hautkontaminationen in Folge der Versorgung der Patienten einer erhöhten Strahlenexposition ausgesetzt. Dabei sind die Strahlendosen für Ärzte, klinisches Personal und andere involvierte Personen so niedrig wie möglich zu halten (ICRP 2007, 2007a). Im Verbundprojekt soll deshalb untersucht werden, welche Expositionen durch die behandelten Patienten in der Klinik entstehen, wie hoch die effektiven Dosen für Klinikpersonal und Angehörige sein werden und wie sie minimiert werden können. Eine individualisierte Dosimetrie der nuklearmedizinischen Therapien, die die Berechnung der erzielten Tumordosis sowie der Strahlenexposition von Risiko-Organen

des einzelnen Patienten beinhaltet, soll den Einsatz der Radionuklide optimieren. Damit soll gleichzeitig der Strahlenschutz für Patient, Klinikpersonal und Angehörige verbessert werden (COUNCIL DIRECTIVE 2013/59/EURA-TOM).

Abhängig von den Arbeitsplatzbedingungen kann der routinemäßige Umgang bei Produktion und Handling der Radiopharmaka (insbesondere ^{223}Ra sowie dessen Folgeprodukt ^{219}Rn) Radionuklide im Kontrollbereich in nuklearmedizinischen Einrichtungen in die Luft freisetzen, die zu einem erheblichen Risiko der Exposition des Personals mit Dosen über 1 mSv a⁻¹ durch chronische Inkorporation führen (Carneiro et al., 2015). Zudem erhöht der Umgang mit Patienten, die flüchtige Radionuklide exhalieren, das Risiko einer beruflichen Exposition wie auch der der Angehörigen durch Inkorporation erheblich (Hänscheid et al., 2003). Inwieweit bei dem Einsatz von Lu-177 das Personal kontaminiert werden kann, ist zu klären.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

AP1.2.2 Entwicklung von Hardwarekomponenten und Design

- Konzeption, Konstruktion und Erstellung der Test- und Kalibrierumgebung
- Konstruktion Probenahme-Einrichtung und Aufbau erster Prototypen
- Konzeption für Probenahme-Einrichtungen, Charakterisierung der Aerosol-Atmosphären
- Implementierung des Messalgorithmus in Messgerät
- Test, Optimierung und Kalibrierung der Messgeräte
- Entwicklung und Anpassung von spezifischer Hardware

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

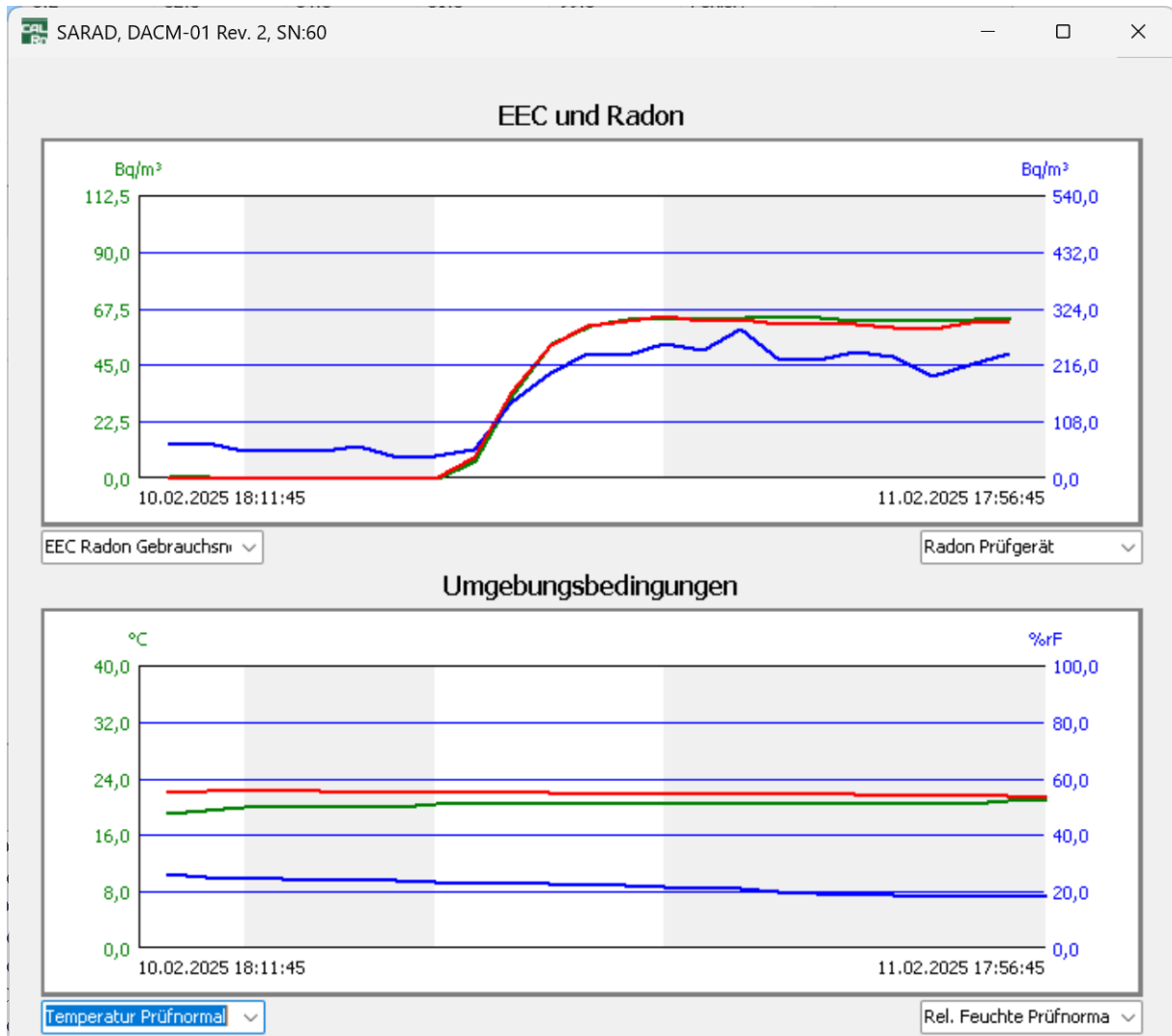
Während der ersten Phase des Projektes wurde anhand theoretischer Überlegungen und Spektren-Modellierung ein Messalgorithmus zur Messung von Ac-225 in der Umgebungsluft entwickelt und in den Gerätetypen Aer implementiert. Ein derartiges Gerät wurde dem Projektpartner zur Verfügung gestellt. Als nächste Aufgabe stand die Verifizierung des Algorithmus anhand von real akquirierten Alpha-Spektren. Dazu ist die Exposition des Gerätes in einer Atmosphäre mit radioaktiven Aerosolen (Ac-225) notwendig. Diese kann aus Gründen des Strahlenschutzes und der Reproduzierbarkeit nur in einem geschlossenen System hergestellt werden. Neben dem qualitativen Nachweis der Messmethode muss letztlich auch die quantitative Rückführung der Messung auf ein nationales Normal erfolgen. Es bestand deshalb die Notwendigkeit eine entsprechende Kalibriereinrichtung zu entwickeln und ihre Eignung für einen zuverlässigen und reproduzierbaren Kalibrierprozess nachzuweisen.

Es wurden verschiedene Lösungsansätze betrachtet und letztendlich die Entscheidung zugunsten eines Strömungskanals getroffen. Nach erfolgter Konstruktion und dem Aufbau der Anlage im Labor der SARAD GmbH wurden in Zusammenarbeit mit dem Projektpartner umfangreiche Tests hinsichtlich der Aerosolatmosphäre ohne Zugabe radioaktiver Stoffe durchgeführt. Die erzielten Ergebnisse entsprachen den Erwartungen bezüglich der zeitlichen und räumlichen Homogenität der Aerosolkonzentration sowie der Partikel-Größenverteilung. Im Anschluss wurde das Radionuklid Ac-225 mittels Aerosollösung in die Atmosphäre eingebracht, so dass Testmessungen mit dem Aer erfolgen konnten. Anhand der akquirierten Spektren konnte die Funktion des Berechnungsalgorithmus bestätigt werden. Jedoch scheiterte die ursprüngliche Idee der Rückführung durch eine vorherige Gamma-Analyse der in die Aerosollösung eingebrachten Aktivität. Als ein Grund dafür konnte die nicht quantifizierbare und nuklidabhängige Anlagerung von Ac-225 und seinen Tochternukliden an die Oberflächen des Aerosolgenerators festgestellt werden. Ein weiterer Grund war die über die erforderliche Expositionszeit ansteigende Aerosolkonzentration durch die funktionsbedingt steigende Salzkonzentration (Trägeraerosol).

Als alternative Lösung wurde die Verwendung von Radon-Folgeprodukten als Aktivitätsträger gewählt. Dies ist möglich, da der Kalibrierfaktor des Gerätes lediglich den Luftdurchsatz des Sammelfilters, die Detektorzähleffizienz und die Abscheideverluste der Aerosole an Oberflächen und Filter enthält. Diese Faktoren sind Gerätekonstanten bzw. identisch für identische Partikelgrößenverteilungen und werden für alle folgenden Berechnungsalgorithmen gleichermaßen verwendet. Damit ist der Transfer des Kalibrierfaktors gewährleistet. Zunächst wurde der Ansatz der Folgeprodukt-Generierung im Strömungskanal verfolgt, wo unter Verwendung einer definierten Radonquelle und bei konstanter Verweilzeit im Kanal am Kanalende eine definierte Aktivitätskonzentration von Po-218 zu erwarten ist. Dieser Ansatz erfüllte nicht die Erwartungen, da unter den technisch realisierbaren Bedingungen äußere Einflüsse (Variation der Radon-Außenluftkonzentration, Temperaturschwankungen) Schwankungen der Zielkonzentration im Bereich von 20% auftraten. Außerdem waren die erzielbaren Po-218 Konzentrationen aufgrund der begrenzten Quellen-Aktivität relativ gering, so dass lange Expositionszeiten erforderlich gewesen wären. Ein weiterer kritischer Punkt war die notwendige hohe Partikellast im Luftstrom, um die vollständige Anlagerung des entstehenden Po-218 an das Aerosol zu gewährleisten. Dies ist einerseits ein unrealistisches Szenario und führte zur schnellen Blockade der Filter.

Einen neuen Ansatz lieferten Untersuchungen hinsichtlich des Verhaltens von Aerosolen in geschlossenen Behältern. Es wurde festgestellt, dass im betrachteten Größenbereich der Partikel die Abscheideverluste für Zeiträume bis zu zwei Stunden vernachlässigbar sind. Damit kann in einem Verweilvolumen mit geringer Durchströmung (lange Verweilzeiten) eine „fertige“ Radonfolgeprodukt-Atmosphäre hergestellt werden. Beim Verlassen des Behälters ist die Aktivität bereits an das Aerosol gebunden und aufgrund der hohen Konzentrationen von Partikeln und Radonfolgeprodukten im Verweilvolumen kann eine Verdünnung mit einem Hauptluftstrom im Kalibrierkanal erfolgen. Einflüsse durch die Außenluftkonzentration und Temperaturunterschiede im Kalibrierkanal werden damit fast vollständig eliminiert. Ein weiterer Vorteil ist die Steuerbarkeit der Aktivitätskonzentration ohne Veränderung des

Hauptluftstromes durch die Verweildauer im Verweilvolumen. Die Kalibrieranlage wurde entsprechend umgerüstet und erweitert. In der letzten Phase des Projekts wurde die Reproduzierbarkeit der Atmosphäre über lange Zeiträume nachgewiesen. Dafür wurde ein automatisierter Prozessablauf für den Kalibriervorgang implementiert. Die Schwankungsbreite betrug über einen Zeitraum von 6 Monaten $\pm 5\%$. Die Abweichungen sind mit geringfügigen Schwankungen der Volumenströme sowie der Inhomogenität der Filtermedien erklärbar. Die folgende Abbildung zeigt den typischen Verlauf einer Kalibriermessung.



Für die quantitative Rückführung wurde ein Transfornormal im Kalibrierlabor des Bundesamtes für Strahlenschutz in Berlin kalibriert. Bei der anschließenden Messung wurde festgestellt, dass die Aktivitätskonzentration hervorragend mit den Erwartungswerten aus der physikalisch-mathematischen Modellierung der Atmosphäre übereinstimmten. Allerdings lagen die Zählraten der in der Atmosphäre exponierten Messgeräte typübergreifend ca. 15% unter den berechneten Werten. Ein Fehler bei der Transfer-Kalibrierung konnte durch eine Wiederholungsmessung im BfS ausgeschlossen werden. Daraufhin wurden verschiedene Filtermedien hinsichtlich ihres Abscheidevermögens im vorliegenden Partikelbereich zu bewerten. Die Abscheideverluste betrugen je nach Filtermedium zwischen weniger als 0,01% bis maximal 5%, womit eine Differenz von 15% nicht erklärbar ist. Es wurden mit dem BfS bereits verschiedene Ansätze zur Erklärung dieser Differenz erörtert, eine Umsetzung konnte innerhalb der Projektlaufzeit leider nicht mehr realisiert werden und muss nun außerhalb dieses Rahmens erfolgen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im Rahmen des Projektes Expert wurde ein Algorithmus zur Bestimmung der Aktivitätskonzentration von Ac-225 entwickelt und durch praktische Versuche verifiziert. Für die quantitative Rückführung der Messergebnisse wurde eine Kalibriereinrichtung entwickelt und realisiert, die eine zeitlich und räumlich homogene, stabile und reproduzierbare Atmosphäre sowohl hinsichtlich der Aerosole als auch der Aktivitätskonzentration zur Verfügung stellt. Da diese Anlage neuartig und nach unserem Kenntnisstand weltweit einmalig ist, haben wir einen beim Patentamt Gebrauchsmusterschutz beantragt und diesen bereits erhalten. Damit sind wir in der Lage, Geräte zur Bestimmung der Aktivitätskonzentration in Luft zuverlässig zu kalibrieren. Geplant ist die Akkreditierung des Kalibrierverfahrens durch die DAkkS als Bestandteil unseres Kalibrierlabors.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Es wurden bisher keine Berichte oder Veröffentlichungen publiziert.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Technische Universität Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 069
Vorhabensbezeichnung: Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen nach niedrigen Strahlendosen: Mechanismus und zelluläre Auswirkungen (Akronym: LowRad)		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung BMBF		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2022 bis 30.06.2026		Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.964.389,00 EUR		Projektleiterin: Dr. Johanna Mirsch

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Innerhalb des Projektes wird das Zusammenspiel zwischen der Reparatur von DNA-Schäden - insbesondere DNA-Doppelstrangbrüchen (DSBs) und der Regulation des Zellschicksals nach der Exposition mit niedrigen, alltäglich relevanten Dosen ionisierender Strahlen untersucht. Studien zu niedrigen Strahlendosen sowie deren Risiken sind von immenser gesellschaftlicher Bedeutung, da ionisierende Strahlen in vielen Lebensbereichen eingesetzt werden und hier - obwohl wir nur wenig über die Risiken niedriger Strahlendosen wissen - nicht mehr wegzudenken sind.

Die Exposition mit Röntgenstrahlen führt in Zellen zur Induktion von DSBs, deren Reparatur in Abhängigkeit von der applizierten Dosis erfolgt und im Milligray (mGy)-Bereich zunehmend ineffizient verläuft. Dies war zunächst überraschend, da unrepariert verbleibende DSBs als Risiko für die genetische Integrität der Zelle gelten. Andererseits können Reparaturereignisse von DSBs, im Gegensatz zu unreparierten DSBs, zum Verlust genetischer Information und damit langfristig zur Zellentartung hin zu einer Tumorzelle führen (Abb. 1). Auf diese und weitere Vorstudien aufbauend verfolgen wir die Arbeitshypothese, dass nach der Exposition mit niedrigen Strahlendosen unrepariert verbleibende DSBs nicht mit der Entartung einer Zelle korrelieren, sondern mit deren Absterben. Die Anzahl von Reparaturereignissen ist daher proportional zum Strahlenrisiko und wird mit der Strahlendosis moduliert, um die Integrität der Gewebe nicht durch übermäßigen Zelltod zu gefährden.

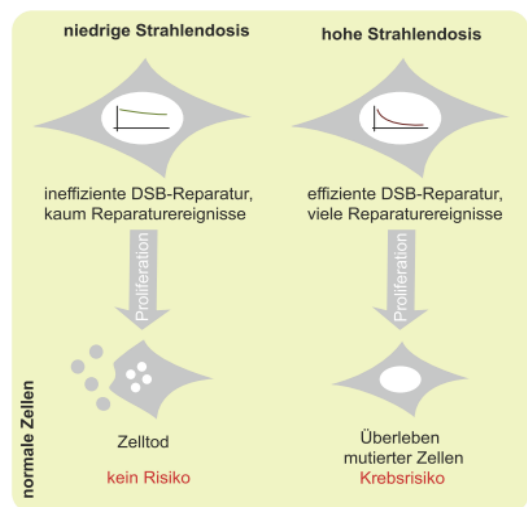


Abb. 1: Graphische Darstellung der Arbeitshypothese im Projekt LowRad

Ein weiteres zentrales Ziel des Verbundes ist die Stärkung der strahlenbiologischen Forschung im Sinne des Kompetenzerhaltes auf unterschiedlichen Ebenen (Nachhaltige Einbindung der Systembiologie Qualifizierung von Nachwuchswissenschaftlern incl. Lehr- und Ausbildungstätigkeiten), sowie eine Positionierung im Forschungsfeld auf nationaler und internationaler Ebene.

2. Untersuchungsprogramm /Arbeitspakete

Zentrale Fragestellungen, um die wissenschaftliche Hypothese des Projektes zu bestätigen (oder zu widerlegen) sind:

- Welche molekularen Mechanismen liegen der ineffizienten DSB-Reparatur zugrunde?
- Welches Schicksal erleiden Zellen mit unreparierten DSBs aufgrund der ineffizienten Reparatur?
- Wie beeinflussen Tumor-assoziierte Signalwege die zelluläre Reaktion auf niedrige Strahlendosen?

Im Rahmen des Projektes sollen diese Forschungsfragen in sechs miteinander verzahnten Teilprojekten (TP) untersucht werden. Die geplante Forschungsarbeit ist sehr vielfältig und wird methodisch die gesamte Bandbreite von molekular- und zellbiologischen Techniken über Screeningansätzen zur Identifizierung neuer Einflussfaktoren bis hin zur Datenanalyse abdecken.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Teilprojekt 1 und 2:

In TP1 und TP2 werden die molekularen Mechanismen des Phänomens der ineffizienten Reparatur nach niedrigen Strahlendosen untersucht. Daher bilden diese beiden TPs die mechanistische Grundlage für die Studien der anderen TPs im Projekt.

In TP1 wurde die Interaktion von PRDX 1 mit DNA-PKcs durch gezielte Mutationen der zentralen Cysteine von PRDX1 in Co-IP-Studien in HEK-Zellen näher charakterisiert und wichtige Interaktionsstellen an PRDX1 identifiziert. Zur funktionellen Charakterisierung dieser PRDX1-Varianten wurden nun mehrere stabile Zelllinien auf Basis von 82-6 hTERT hergestellt, deren Reparaturverhalten und DNA-PKcs-Aktivität nach niedrigen Strahlendosen aktuell untersucht wird. In TP2 wurde ein alternativer Ansatz zur Messung der Aktivität von DNA-PKcs identifiziert, der in aktuellen Versuchen mit den Modellzelllinien HSF1 und 82-6 hTERT überprüft wird. Dieser Ansatz basiert auf Studien mit einem Set ausgewählter Zellen des KiKme-Kollektives (urspr. rekrutiert für ISIBELa, 02NUK042D). Hier wurde beobachtet, dass sich gesunde Probanden und ehemalige Kinderkrebspatienten bereits in der Anzahl spontan auftretender DSBs nach ATM-Inhibierung unterscheiden.

Teilprojekt 3 und 4:

In TP3 und TP4 wird das Schicksal von Zellen mit unreparierten (strahleninduzierten) DSBs nach niedrigen Strahlendosen mit klassischen, strahlenbiologischen Methoden (TP3) und zeitaufgelöster Lebendzellmikroskopie (TP4) untersucht, um die zentrale Arbeitshypothese des Projektes zu testen.

In TP3 wurde mit dem *Cytokinese-blocked Micronuclei-Assays* eine Dosisabhängigkeit der Bildung von Mikronuklei (MN) in 82-6hTERT-Zellen bis in den Niedrigdosisbereich (25 mGy) nachgewiesen. Zur Verifikation der Daten wurden die MN-Analysen in einem anderen experimentellen Setup und mit einer weiteren Zelllinie durchgeführt, was nun sukzessive ausgewertet wird. Parallel dazu wurde die Proliferationsfähigkeit als weiterer Analyseendpunkt etabliert und deren Reproduzierbarkeit und Sensitivität getestet. Diese Studien werden in Kombination mit Bestrahlung fortgesetzt. In TP4 wurden mit TP5/TP6 weitere Lebendzellmikroskopiestudien zur Charakterisierung der MCF10A-Reporterzellen nach Bestrahlung durchgeführt und die Inaktivität von DNA-PK bei niedrigen Dosen bestätigt. Für weitere Studien wurde eine neue Reporterzelllinie hergestellt. Diese 82-6 hTERT 53BP1-mCherry hat einen ca. 10x niedrigeren Level an spontanen DSB als die MCF10A, was die Sensitivität und Reproduzierbarkeit der Analysen erhöhen sollte. Erste vielversprechende experimentelle Daten werden aktuell konsolidiert.

Teilprojekt 5 und 6:

In TP5 und TP6 werden die molekularen Signalwege untersucht, die das Schicksal von Zellen mit unreparierten (strahleninduzierten) DSBs bestimmen. Diese TPs werden Einblicke in pathogene Veränderungen geben, die ggf. eine erhöhte Krebsdisposition nach niedrigen Strahlendosen verursachen.

In TP5 wurden die Etablierungsstudien für die Lebendzellmikroskopie mit TP4 fortgesetzt. Parallel dazu wird die neue RPE1-hTert Reporterzelllinie im Rahmen einer Bachelorarbeit charakterisiert, sodass zukünftig insgesamt zwei vielversprechende Reporter zur Verfügung stehen. Um die ROS-Level zukünftig auch in einzelnen Zellen zu untersuchen, wurde erfolgreich ein Reporter zur Detektion von H_2O_2 in RPE-hTert Zellen eingebracht (in Kooperation mit Sheng-hong Chen, IMB Academia Sinica, Taiwan), dessen Sensitivität aktuell getestet wird. TP6 hat in Zusammenarbeit mit TP2, TP4 und TP5 ein neuronales Netzwerk zur automatischen Zählung und Verfolgung von Foci entwickelt, das sowohl für Mikroskopiebilder als auch für Bilder aus Lebendzellmikroskopiefilmen anwendbar ist. Die automatisierte Analyse der Foci wird derzeit durch eine Simulation „künstlicher“ Foci verifiziert, deren Anzahl, Ort und Bewegung bekannt ist. Darauf aufbauend soll die Verbindung zwischen den Tracking-Daten und der Entscheidung über das Zellschicksal untersucht werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die beschriebenen Studien der einzelnen Teilprojekte werden fortgesetzt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Es sind bisher keine Berichte oder Veröffentlichungen entstanden. Es fanden regelmäßige (kleine) Projektmeetings statt, um den Austausch, die Vernetzung und die Zusammenarbeit zu fördern

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universität Freiburg		Förderkennzeichen: 02 NUK 070A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt OSKAR: Ortsaufgelöste Strahlungskamera mit Radionuklididentifikation, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung BMBF		
Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2022 bis 31.07.2025		Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.428.963,00 EUR		Projektleiter: Dr. Simon Procz

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Ziel des Vorhabens ist die Entwicklung von zwei neuartigen Strahlungskamera-Prototypen namens OSKAR-3 und OSKAR-4, die mittels Analyse des Compton-Effekts eine direkte Lokalisierung radioaktiver Quellen ermöglichen. Hierfür werden Timepix-3/Timepix-4 Detektorchips in Kombination mit 3 – 5 mm dicken CdTe Sensoren verwendet. Gegenüber bestehenden Gamma-Kameras wird die Effizienz deutlich steigen und bei OSKAR-3 mindestens 25x, und bei OSKAR-4 mindestens 150x so hoch sein wie die aktueller Gamma-Kameras. Als zusätzliche Information wird die Strahlungskamera eine Radionuklid-Identifikation bieten, was in einigen Anwendungsfeldern einen weiteren, erheblichen Mehrwert gegenüber bestehenden Strahlungsdetektoren darstellt. Weiterhin werden nicht nur Gamma-Photonen detektiert und analysiert, sondern auch Beta-Teilchen. Das Einsatzgebiet dieser Strahlungskamera ist somit interdisziplinär: im Vorhaben wird der Nutzen für den nuklearen Rückbau, die Überprüfung von Altmetall, im Bereich Sicherheit und Terrorismusbekämpfung, im Katastrophenschutz sowie in der medizinischen Bildgebung evaluiert.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Das vorliegende Forschungsvorhaben ist für eine Dauer von drei Jahren angelegt. Um das Forschungsvorhaben innerhalb dieser Zeit erfolgreich umsetzen zu können, ist ein zweistufiges Vorgehen notwendig. In den ersten zehn Monaten konzentriert sich der größere Teil der Arbeiten auf die Entwicklung der Strahlungskamera OSKAR-3, die auf dem kommerziell verfügbaren Timepix-3 Detektor basiert. Parallel hierzu werden neue, 5mm dicke Sensoren für die zweite Strahlungskamera OSKAR-4 entwickelt, die auf dem Timepix-4 basiert, sowie eine Auslese-Elektronik für den Timepix-4 Detektorchip.

Das Forschungsvorhaben ist in zwölf Arbeitspakete (AP) gegliedert:

- AP1: TPX3 Detektoren für OSKAR-3 Prototyp
- AP2: Algorithmen Radionuklid-Identifikation TPX3/TPX4
- AP3: Entwicklung OSKAR-3 Prototyp
- AP4: OSKAR-3 Prototyp Tests und Debugging
- AP5: Entwicklung einer Software-Plattform für den OSKAR-4 Prototyp
- AP6: Entwicklung Timepix-4 Auslese-Elektronik
- AP7: Entwicklung CdTe-Sensoren für Timepix mit 5mm Dicke
- AP8: Software-Anpassung OSKAR-3 -> OSKAR-4
- AP9: Hardware-Anpassung OSKAR-3 -> OSKAR-4 und Prototyp-Herstellung
- AP10: OSKAR-4 Prototyp Tests und Debugging
- AP11: Charakterisierung und Kalibrierung Timepix-3 und Timepix-4 Detektoren, Compton-Lokalisierungs-Algorithmen
- AP12: Evaluierung Strahlungskamera für BOS-Behörden und weitere Endanwender

Die Universität Freiburg ist verantwortlich für die Durchführung der Arbeitspakete 3-11.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse im Berichtszeitraum

- AP1: Vier Detektoren sind vorhanden, ein letzter noch fehlender Detektor wird voraussichtlich im Februar 2025 ausgeliefert. Die aktuelle Verfügbarkeit ist: drei 3mm CdTe Detektoren und ein 5mm CdTe Detektor.
- AP3: Nach den Rückmeldungen aus der vom Projektpartner EMI durchgeführten Messkampagnen wurde die Software überarbeitet, um die Verwendung des Prototyps zu vereinfachen. Außerdem wurden Änderungen am Gehäuse des Prototyps OSKAR-3-B zur besseren Kühlung und Handhabung vorgenommen. Beim Prototyp OSKAR-3-A wurde mit dem Entwurf des Gehäuses und der Bestellung der Komponenten begonnen. Dieser wird voraussichtlich im Februar 2025 für Messungen zur Verfügung stehen.
- AP4: Die Messkampagne unter Einbeziehung externer Partner wurde durchgeführt. Verbesserungen aus den Rückmeldungen wurden im AP3 implementiert.
- AP5: Die entwickelte Software-Plattform für den OSKAR-Prototyp wurde leicht modifiziert. Eine einfache grafische Benutzeroberfläche ist nun implementiert. Zudem wurden minimale Fehler, die basierend auf den Rückmeldungen des EMI entdeckt wurden, korrigiert. Außerdem wurde mit der Implementierung der Algorithmen zur Dosisbestimmung und Identifizierung von Radionukliden begonnen.
- AP6: Die Arbeiten an der Timepix-Auslese finden in Zusammenarbeit mit dem KIT statt. Ein erster funktionsfähiger Prototyp einer Timepix3-Auslese liegt vor.
- AP7: Die Entwicklung von geeigneten CdTe Sensoren wurde aufgenommen. Die Ergebnisse der Energie-Kalibrierung des 5mm CdTe Detektors aus dem OSKAR Projekt wurden unter der DOI: [10.3390/s24247974](https://doi.org/10.3390/s24247974) veröffentlicht.
- AP8: Die Software für den OSKAR3+ Prototyp befindet sich in einem testfähigen Stadium und wird zusammen mit der Hardware im März 2025 für Messungen zur Verfügung stehen.
- AP9: Aufgrund der Verzögerungen bei der projektinternen Timepix-Auslese wurde basierend auf den Rückmeldungen der Endanwender mit der Entwicklung eines weiteren OSKAR3+ Prototypen begonnen, der insbesondere auch für Remote Anwendungen geeignet ist. Der Prototyp wird im März 2025 für Messungen zur Verfügung stehen.
- AP11: Die für die OSKAR Prototypen entwickelten Equalisierungs- und Kalibrierungsalgorithmen wurden im Berichtszeitraum optimiert und liefern jetzt für das Vorhaben hinreichend genaue Resultate. Die im Rahmen des Projekts entwickelten Strahler-Lokalisierungs-Algorithmen durch Analyse der Compton-Absorption wurden im Berichtszeitraum verbessert, bedürfen aber einer weiteren Optimierung, um die Effizienz zu steigern.
- AP12: Die Optimierungen an der OSKAR Software aus dem Feedback des Projektpartners EMI wurden aufgenommen und werden im Februar 2025 abgeschlossen sein.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Weiterarbeiten richten sich nach dem Arbeitsplan und dem auf den Meilenstein-Meetings diskutierten Vorgehen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Im Berichtszeitraum wurden die folgenden Veröffentlichungen publiziert:

- Useche Parra, J. S., et al. (2024). *Investigations on the Performance of a 5 mm CdTe Timepix3 Detector for Compton Imaging Applications*. Sensors (Basel, Switzerland), 24(24), 7974. <https://doi.org/10.3390/s24247974>

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung eingetragener Verein		Förderkennzeichen: 02 NUK 070B
Vorhabensbezeichnung: OSKAR – Ortsaufgelöste Strahlungskamera mit Radionuklididentifikation, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheits- und Strahlungsforschung BMBF		
Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2022 bis 31.10.2025		Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 217.076,00 EUR		Projektleiterin: Dr. Victoria Heusinger-Heß

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Der Mensch besitzt keinerlei Rezeptoren, um radioaktive Strahlung wahrnehmen zu können und benötigt somit technische Unterstützung, um diese gesundheitsbeeinträchtigende Gefahr überhaupt gewahr zu werden. Dies gilt sowohl im Bereich des nuklearen Rückbaus und der Überprüfung von Abfällen und Altmetall, aber insbesondere auch im Bereich der Terror- und Kriminalitätsbekämpfung. Die zu diesem Zweck im Rahmen von OSKAR weiterentwickelte Gamma-Kamera bietet im Vergleich zum sonst im portablen Bereich gebräuchlichen Geiger-Müller-Zählrohr den Vorteil, zum einen, bildlich referenzierte Lokalisationsbestimmung der Strahlungsquelle zu ermöglichen, darüberhinaus wird das System aber auch eine Identifizierung des strahlenden Radionuklids bieten. Das EMI wird innerhalb des Projekts seine Kontakte zu diversen Endanwendern aus dem BOS-Bereich, insbesondere den Entschärferdiensten nutzen und die entwickelten Prototypen auf ihre Tauglichkeit und Fähigkeiten in Einsatzszenarien, insbesondere im Kontext des USBV-Verdachts evaluieren und die Ergebnisse in den Entwicklungsprozess zurückspeiegeln, so dass am Ende des Projekts sichergestellt wird, dass das System für die BOS-Kräfte auch im robotergestützten Einsatz nutzbar ist.

Ein Bezug zu anderen derzeit laufenden Vorhaben besteht nicht.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Für das OSKAR Teilprojekt B relevante Arbeitspakete:

AP4 (FVM 11-18): OSKAR-3 Prototyp Tests und Debugging – Unterarbeitspaket AP4A:

Evaluierung des Nutzens des OSKAR-3-Systems für BOS Behörden

AP10 (FVM 25-33): OSKAR-4 Prototyp Tests und Debugging – Unterarbeitspaket AP10A:

Evaluierung des Nutzens des OSKAR-4-Systems für BOS Behörden

AP12 (FVM 1-36): Evaluierung Strahlungskamera für BOS Behörden und weitere

Endanwender:

Design der Evaluationsdurchführungen und dafür notwendiger Versuchsumgebung und -objekte und Endanwendereinbindung begleitend zu AP4 & 10.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP10: Wurde noch nicht begonnen.

AP12: Keine relevanten Ergebnisse im Rahmen der Berichtszeit erzielt.

AP4: Als nächster Schritt in diesem Arbeitspaket wurden gemeinsam mit Fachpersonal des Strahlenschutzes des Landesamts für Umwelt Baden-Württemberg (LUBW) zusätzliche Evaluationsmessungen im LUBW-Labor in Karlsruhe durchgeführt. Für die Evaluation des OSKAR-Systems wurden zwei unterschiedliche Strahlungsquellen verwendet: Cs-137 (1.8×10^8 Bq) und Ra-226 (1.3×10^6 Bq). Dabei wurden Abstand zur Quelle, Messzeit und Ausrichtung des Systems relativ zur Quelle variiert. Während die grundsätzlichen Ergebnisse der Messungen die vorangegangenen Evaluationsergebnisse bestätigten, kamen weitere Erkenntnisse hinsichtlich des praktischen Einsatzes hinzu:

Messzeit vs. Messabstand: Eine Erhöhung im Abstand, wie sie im Strahlenschutz insbesondere für Handheld-Systeme wie das getestete OSKAR-System wünschenswert ist, geht mit einer Steigerung der benötigten Messzeit für eine genaue Lokalisation einher.

Lokalisierung: Für kürzere Scanzeiten/größere Abstände konnte zwar das Vorhandensein einer Strahlungsquelle detektiert werden, eine präzise Lokalisation der Quelle war aber mit dem initialen Prototyp des OSKAR-Systems nicht möglich. Dreht man das System relativ zu einer feststehenden Quelle (getestet 90° , 180° , 270°), so detektierte das System trotzdem Strahlung innerhalb des Blickfeldes, obwohl die Quelle im optischen Kamerabild nicht mehr zu sehen war, was zu einer Missinterpretation der Messergebnisse führen kann.

Hardware: Gewicht und Größe, sowie die Konnektivitätsmodi des 1. Prototypen erschweren die einfache Handhabung des Geräts, insbesondere in Fällen, bei denen ein ferngesteuertes Arbeiten mit dem System nötig ist. Verbesserungsideen wurden mit dem FMF erarbeitet.

User Interface: Der Scanning Vorgang selbst beinhaltet mehrere manuelle Schritte vor dem Start und nach der Beendigung der Messung, welche für die einfache Bedienbarkeit insb. in Stresssituationen angepasst bzw. automatisiert werden sollten.

Zum Abschluss der Evaluationsphase und des Arbeitspakets wurde ein gemeinsamer Workshop mit den Experten des LUBW, dem Fraunhofer EMI und dem FMF durchgeführt, um die weiteren Entwicklungsschritte für das OSKAR3+ System zu identifizieren. Dafür wurden die Erkenntnisse und Empfehlungen seitens LUBW und EMI priorisiert und vom FMF hinsichtlich der Einfachheit der Umsetzung gruppiert:

Domain	General Theme	Observations / Recommendations	Priority (1-10)	Ease of Implementation (1-10)
Scientific / Calibration	Information Display	Localization (Red spot often away from the real source point)	10	3
Software	Information Display	Customize colour range	9	7
Software	Information Display	Set colour range based on the background colour. (e.g., if we have red background)	9	7
Software	Information Display	Define value for each colour range	9	7
Hardware	Device Operation	Remote operation via Bluetooth or external cable (USB, etc.)	8	8
Scientific	Information Display	Integrating the nuclide library & provide predictions with each scans	7	1
Scientific	Information Display	Extra feature : Display dose rate	7	1
Hardware	Information Display	Larger field of view (FOV) or customize FOV option	5	5
Software	Measurement	Continuous scans option (e.g., results every 30s)	5	5
Software	Measurement	Set scan intervals (e.g., 5, 10 seconds) for longer scans.	5	5
Software	Data handling	Standard format to save data and image files with one click (default option).	2	8
Software	Data handling	Default folder to save data. (with one click)	2	7
Software	Data handling	Default format for save the data (with one click)	2	7
Software	Information Display	Information for data when selecting image position (ex: when FOV shows many high intensity areas (Red spots))	2	5
Hardware	Device Operation	Separate keyboard and mouse for handling the device for large diver	1	5
Software / Hardware	Device Operation	Parameter choosing/setting option direct way (like joystick or etc..)	1	2

4. Geplante Weiterarbeiten

Sobald im 1. Halbjahr 2025 die nächste Iteration des OSKAR-Systems zur Verfügung steht, werden die Evaluationen insbesondere zusammen mit dem LUBW fortgesetzt und damit AP10 begonnen. Dafür werden in AP12 die Methoden und Messaufbauten weiter verfeinert und entsprechend der Erfahrungen aus AP4 angepasst.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Alpharis Technology GmbH		Förderkennzeichen: 02 NUK 070C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt OSKAR: Ortsaufgelöste Strahlungskamera mit Radionuklididentifikation, Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung BMBF		
Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2022 bis 31.07.2025		Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 31.253,00 EUR		Projektleiter: Dr. Simon Procz

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Ziel des Vorhabens ist die Entwicklung von zwei neuartigen Strahlungskamera-Prototypen namens OSKAR-3 und OSKAR-4, die mittels Analyse des Compton-Effekts eine direkte Lokalisierung radioaktiver Quellen ermöglichen. Hierfür werden Timepix-3/-4 Detektorchips in Kombination mit 3 – 5 mm dicken CdTe Sensoren verwendet. Gegenüber bestehenden Gamma-Kameras wird die Effizienz deutlich steigen. Als zusätzliche Information wird die Strahlungskamera eine Radionuklid-Identifikation bieten, was in einigen Anwendungsfeldern einen weiteren Mehrwert gegenüber bestehenden Strahlungsdetektoren darstellt. Weiterhin werden nicht nur Gamma-Photonen detektiert und analysiert, sondern auch Alpha- und Beta-Teilchen. Das Einsatzgebiet dieser Strahlungskamera ist interdisziplinär: im Vorhaben wird der Nutzen für den nuklearen Rückbau, die Überprüfung von Altmetall, im Bereich Sicherheit und Terrorismusbekämpfung, im Katastrophenschutz sowie in der medizinischen Bildgebung evaluiert.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Das Forschungsvorhaben ist für eine Dauer von drei Jahren angelegt. Um das Vorhaben innerhalb dieser Zeit erfolgreich umsetzen zu können, ist ein zwei-stufiges Vorgehen notwendig. In den ersten achtzehn Monaten konzentriert sich der größere Teil der Arbeiten auf die Entwicklung der Strahlungskamera OSKAR-3, basierend auf dem kommerziell verfügbaren Timepix-3 Detektor. Parallel hierzu werden neue, 5 mm dicke Sensoren und eine Auslese-Elektronik für die zweite Strahlungskamera OSKAR-4 entwickelt, die auf dem Timepix-4 basiert.

Die Alpharis Technology GmbH ist verantwortlich für die Durchführung des Arbeitspakets 2:

- AP2: Algorithmen Radionuklid-Identifikation TPX3/TPX4

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum wurden ergänzende Algorithmen zur Radionuklid-Identifikation übermittelt. Weiterhin wurden Vorbereitungen für die letzte Messkampagne durchgeführt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Weiterarbeiten richten sich nach dem Arbeitsplan und beinhalten die Verifikation der Radionuklid-Identifikation mit weiteren Radionukliden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Im Berichtszeitraum wurden keine Veröffentlichungen publiziert.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Universitätsklinikum – Klinik für Strahlentherapie – Arbeitsgruppe Strahlen-Osteoimmunologie; UKER		Förderkennzeichen: 02 NUK 073
Vorhabensbezeichnung: NukSiFutur Nachwuchsgruppe: (Osteo-) Immunologische geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten in der Strahlenempfindlichkeit und deren Konsequenzen für Perspektiven im Strahlenschutz		
Zuordnung zum FuE-Programm: Förderung von Nachwuchsgruppen aus den Natur- und Ingenieurwissenschaften: „Kreativer Nachwuchs forscht für die Nukleare Sicherheits-, Strahlen- und Rückbauforschung (NukSiFutur)„		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2022 bis 30.06.2027		Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.832.438,00 EUR		Projektleiter: Dr. Lisa Deloch

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Ziel des Strahlenschutzes ist es die Bevölkerung vor Schäden zu schützen, die durch ionisierende und nicht-ionisierende Strahlung entstehen können. Im Fokus der strahlenschutzrelevanten biologischen Forschung steht hierbei bislang meist die DNA als strahlensensitivster Bestandteil der Zelle. In den letzten Jahren fand ein Paradigmenwechsel statt, der nicht nur die direkten, DNA-vermittelten Effekte, sondern auch lokale und systemische, Immunsystem-vermittelte Strahleneffekte berücksichtigt. Ein Organ, welches oft zu wenig Berücksichtigung findet, wenn es um das Immunsystem geht, ist der Knochen. Das Forschungsfeld der Osteoimmunologie beschäftigt sich daher mit dem Zusammenspiel von Knochen und Immunsystem. Zwar wird der Knochen oft als eher starrer Teil des Körpers wahrgenommen, jedoch handelt es sich hierbei um ein sehr dynamisches Organ, das z.B. Nischen für die Entwicklung hämatopoetischer Stammzellen bietet. Auch sind Immunzellen aktiv in einen gesunden Knochenstoffwechsel mit eingebunden. All dies wird von zwei Faktoren maßgeblich beeinflusst: dem Alter und dem Geschlecht. Dies trifft ebenfalls auf Risiken und Nebenwirkungen von Strahlung zu, weshalb auch in diesem Zusammenhang Schwellenwerte und Dosierungen diskutiert werden müssen. So zeigen Frauen beispielsweise ein bis zu zweifach erhöhtes zusätzliches absolutes Risiko für solide Tumore nach Exposition. Zusätzlich konnten in präklinischen Studien bereits DNA-vermittelte, geschlechtsspezifische Unterschiede in der Strahlenantwort gezeigt werden. Eigene Vorarbeiten zeigten, dass Zellen des Knochenstoffwechsels und Immunzellen, die aus männlichen und weiblichen Tieren gewonnen wurden, unterschiedlich auf Strahlung reagieren, und zudem auch noch der Entzündungsstatus berücksichtigt werden muss. Folgende Fragestellungen ergeben sich daraus, aus denen strahlenbiologische Grundlagen geschaffen und Strahlenschutz-relevante Parameter definiert werden sollen, die sich erstmals mit der Osteoimmunologie beschäftigen:

Haben geschlechtsspezifische (osteo-)immunologischen Unterschiede eine Relevanz für den Strahlenschutz einschließlich der Sicherheit für Beschäftigte beim Rückbau kerntechnischer Anlagen? Wie unterscheiden sich diese Parameter bei Männern und Frauen, in Abhängigkeit von Alter und Entzündungsstatus, nach Strahlenexposition unterschiedlicher Strahlenqualitäten und welche Konsequenzen ergeben sich daraus? Sollten für Frauen und Männer unterschiedliche Grenzwerte im Sinne des Strahlenschutzes (z.B. Arbeitsplatz-bezogene Sicherheit und jährliche Grenzwerte) gelten?

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Bislang gibt es einzelne Untersuchungen zur geschlechtsspezifischen Strahlenempfindlichkeit, allerdings fehlt es noch an systematischen Untersuchungen besonders in Bezug auf (osteo)immunologische Vorgänge. Bei den Arbeiten wird nun nicht nur Geschlecht, sondern auch Alter und Entzündungsstatus sowie verschiedene Strahlenqualitäten untersucht. Somit wird eine große Bevölkerungsdichte abgebildet und ein breites Spektrum an Strahlenschutz-relevanten Fragestellungen abgedeckt. Untersucht werden Arbeitsplatz-relevante Sicherheitsaspekte nach chronischer Exposition (Mixed Beam, Röntgenstrahlung), (Osteo-)Immunologische Auswirkungen einer Radonexposition zur besseren Risikoabwägung im Strahlenschutz, sowie als zukünftige Perspektive im Strahlenschutz die Protonenstrahlung, welche v.a. in der Krebstherapie von Kindern und der Raumfahrt eine Rolle spielt.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

In P1 wurde im Rahmen der Gespräche mit dem GSI Helmholtzzentrum Darmstadt festgestellt, dass eine Durchführung der geplanten Experimente nicht möglich ist. Um die Experimente trotzdem im Rahmen der Projektlaufzeit durchführen zu können, wurde eine Alternative in Stockholm gefunden und von Seite des Projektträgers genehmigt. Die für die ursprünglich für die Radonkammer an der GSI angedachten Erweiterungen wurden bereits entsprechend umgeplant und angepasst. Eine vollständige Planung der Mixed-Beam Einheit in Absprache mit der physikalischen Abteilung am Standort mit technischer Zeichnung, Materialliste, Kostenvoranschlag und Monte-Carlo Simulationen zur Dosisverteilung wurde ebenfalls abgeschlossen. Die Verfassung eines ersten Antrags an den Strahlenschutz sowie Gespräche mit dem Bayerischen Landesamt für Umwelt ist derzeit in Arbeit. Nach der erfolgreich abgeschlossenen Etablierung der murinen Haut- und Lungenfibroblasten wurden erste Experimente in der Alterskohorte von 6 Wochen bereits durchgeführt und ein automatisiertes Auswerteskript entwickelt. Die Arbeiten aus P1 wurden ebenfalls auf dem Nachwuchssymposium der DeGBS (Flashtalk und Posterpräsentation), sowie als Poster auf der *European Radiation Protection Week* (ERPW) in Rom präsentiert. Die Bewerbung des Doktoranden zur Teilnahme am RadoNorm Kurs „*Radon therapy: theory and practice, benefits and health risks*“ (Q2 2025) wurde ebenfalls positiv bewertet. In P2 zeigte sich in den Makrophagen Versuchen mit 6 Wochen alten Männchen und Weibchen neben den Unterschieden in der Oberflächenmarkerexpression und ROS auch signifikante Unterschiede in der Zytokinsekretion (IL15, IL23 (beide pro-inflammatorisch) nach 0,5 Gy), jedoch nur in der weiblichen Kohorte. Kein Unterschied zeigte sich in der Arginase Aktivität. Die Untersuchungen der zweiten Alterskohorte (14 Wochen) schreiten gut voran, die Versuche der weiblichen Kohorte sind bereits abgeschlossen. Erste Ergebnisse deuten auf einen altersabhängigen Unterschied im Vergleich zu 6 Wochen alten Weibchen hin, der sich gut mit den Ergebnissen in humanen Proben deckt. Die Doktorandin, welche P2 bearbeitet, wurde ebenfalls für ihre Teilnahme an der ERPW in Rom mit einem PIANOFORTE Reisestipendium ausgezeichnet. In P3 ist ein erster Vergleich der Geschlechtsabhängigen Osteoklasten-(OC-) Differenzierung in 6 und 14 Wochen alten Tieren zu großen Teilen abgeschlossen. TRAP Färbung, ROS Messung sowie die durchgeführten ELISA lieferten neben den geschlechtsspezifischen Unterschieden in Differenzierungsmuster sowie im Aktivierungsstatus nach Bestrahlung auch altersspezifische Unterschiede, v.a. für reaktive Sauerstoffspezies und OC-Aktivierung. Diese Ergebnisse konnte die Doktorandin auf dem Nachwuchssymposium der DeGBS als Flashtalk mit Posterpräsentation sowie als Vortrag auf der ERPW in Rom vorstellen. Für beide Konferenzen gewann sie zusätzlich jeweils ein Reisestipendium (DeGBS Reisestipendium, MELODI Travel Grant). Zusammen mit einer der medizinischen Doktorandinnen veröffentlichte sie zusätzlich einen *Literatur kommentiert* Artikel in Strahlentherapie und Onkologie. Eine medizinische Doktorarbeit, welche zum Ende des Q1/2024 hin begonnen wurde und sich mit humanen Makrophagen sowie Zytokinuntersuchungen im Blut von Probanden verschiedenen Geschlechts und Alters beschäftigt, ist zu großen Teilen abgeschlossen. Die Ergebnisse zeigen, dass es starke Geschlechts- und Altersspezifische Unterschiede in der Makrophagenpolarisation gibt (v.a. der Oberflächenmarker CD80 und MHC-II/HLA-DR). Diese Ergebnisse ecken sich mit den murinen Ergebnissen aus P2. Die Doktorandin schreibt zudem gemeinsam mit der

Doktorandin aus P2 an einem *Literatur kommentiert* Artikel um erste Erfahrung im Schreiben von wissenschaftlichen Texten zu sammeln. Die medizinische Doktorarbeit (Start Q4/2023), welche sich vorrangig mit dem Einfluss von Zelltodesformen auf die Differenzierung von OCs beschäftigt, konnte neben Unterschieden im Differenzierungsmuster der OC nun auch Unterschiede des Geschlechts nach Bestrahlung in Genexpressionsanalysen nachweisen. Die Doktoranden der Arbeitsgruppe besuchten außerdem den Forschungsretreat des Graduiertenverbundes MedTech in Buttenheim (Q3/2024) mit Präsentation der Forschungsergebnisse und Vernetzung in einem interdisziplinären Feld. Die Reiseberichte der internationalen Reisestipendien wurden auf den jeweiligen Websites veröffentlicht.

4. Geplante Weiterarbeiten

Geplant ist die Untersuchungen der zweiten Alterskohorte (14 Wochen; P2 und P3) abzuschließen. Die Etablierung der Phagozytoseassays der Makrophagen in P2 soll ebenfalls bis Q2/2025 abgeschlossen sein. Weiterhin ist geplant, die Arbeit zum Einfluss verschiedener Strahlendosen (120keV, 250keV, 6MeV) zu publizieren sowie einen weiteren *Literatur kommentiert* Artikel einzureichen. Die Teilnahme der Arbeitsgruppe an den KERNthemen, der Jahrestagung der DeGBS (3 Abstracts) sowie der DEGRO (6 Abstracts) ist ebenfalls in Planung. Auch sollen im Laufe des Jahres erste Experimente mit unseren Kooperationspartnern in Schweden stattfinden. Ein gemeinsamer Besuch einer nuklearen Einrichtung mit den weiteren NukSiFutur Gruppen ist ebenfalls in Planung. Die AG Leitung wurde bereits für zwei Vorträge, um die untersuchten geschlechtsspezifischen Effekte vorzustellen, angefragt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Under Revision: Maike Trommer*, Maximilian Grohmann*, Alexander Fabian, Felix Ehret, Julia Hess, Michael Rückert, Johann Matschke, Sarah Stefanowicz, Alexander Rühle, Simone Ferdinandus, Ricarda Merten, Angela Besserer, Livia Schmidt, Elena Sperk, Alina Depardon, Florian Putz, Cordula Petersen, Marlen Haderlein, Annemarie Schröder, Thomas Weissmann*, **Lisa Deloch*** Balancing Barriers: Family, Career, and Gender Equality in Radiation oncology and Radiation Research – An Interdisciplinary Prospective Survey among the Young Workforce; Strahlentherapie und Onkologie * Contributed equally

Under Revision: **T. Unterleiter**, M. Shariff, M. Rückert, **L. Winterling**, **L. Ruspeckhofer**, T. Weissmann, F. Putz, R. Fietkau, C. Bert, U. S. Gaipl and **L. Deloch**, Experimental setups for different radiation conditions to address radiation-protection-relevant questions in Europe

Under Revision: **Lisa Deloch***, David R. Steike*, Felix Pascher, Anne-Marie Thole, Maya Shariff, Jan Kriz, Mathias Sonnhoff, Robert Blach, Angel Montero, Friedrich Paulsen, Eileen Socher, Silvia Gomez Ordonez, Horacio Ayala Gaona, Ralph Muecke, Bobby Koneru, Richard Shaffer, Philip Schubert, Florian Putz, Mark Trombetta, Hans T. Eich, Oliver Ott, Rainer Fietkau, Thomas Weissmann * Contributed equally; From essential basic understanding to clinical application – Biological, physical and pathophysiological principles of low-dose radiotherapy, Int J Radiat Oncol Biol Phys

Under Revision: Angela Besserer; Tina Jost; Andrea Wittig; L. Schmidt; **Lisa Deloch**; Lara Caglayan; Birgit Flechl; Astrid Fraller; Juliane Hörner-Rieber; Cordula Petersen; Maike Trommer; for DEGRO AG FiRO, Gender Parity in Radiation Oncology in Germany: A 2024 Analysis of Professional Roles and Academic Training; Strahlentherapie und Onkologie

Eingereicht: Matthias May; Daniel Höfler; Hans-Peter Fautz; Jana Hutter; Ricarda Merten; Thomas Weissmann; **Lisa Deloch**; Miriam Schonath; Nathalia Belmas; Felix Grabenbauer; Benjamin Frey; Udo Gaipl; Bernd-Niklas Axer; Juliane Szkitsak;

Michael Uder; Christoph Bert; Rainer Fietkau; Florian Putz; Advancing Offline MR-Guided Prostate SBRT through Dedicated MR Simulation and Comprehensive Deep Learning Target and Neurovascular Auto-Contouring, Physics and Imaging in Radiation Oncology

Veröffentlicht: T. Weissmann*, **L. Deloch***, M. Grohmann, M. Trommer, A. Fabian, F. Ehret, S. Stefanowicz, A. Rühle, S. Lettmaier, F. Putz, M. Shariff, S. Wegen, J. Matschke, E. Sperk*, A. Schröder* German Radiation Oncology's Next Generation: A web-based Survey of Young Biologists, 2 Medical Physicists, and Physicians – from Problems to Solutions * Contributed equally; Strahlentherapie und Onkologie

Veröffentlicht: **Anna Fliedner***, **Lena Winterling***, Rainer Fietkau, **Lisa Deloch**, Small dose-big effect? The use of low-dose radiation therapy (LDRT) in Alzheimer's disease (AD), Strahlentherapie und Onkologie, * Contributed equally

Veröffentlicht: Maike Y Adler, Insaf Issoual, Michael Rückert, **Lisa Deloch**, Carola Meier, Thomas Tschernig, Christoph Alexiou, Felix Pfister, Anja Fm Ramsperger, Christian Laforsch, Udo S Gaipf, Katharina Jüngert, Friedrich Paulsen, Effect of micro- and nanoplastic particles on human macrophages, J Hazard Mater.

Reisebericht Website **Laura Ruspeckhofer**: Report International Travel Grant DeGBS (<https://degbs.de/preistraeger-in-2024/>)

Reisbericht Website **Lisa Deloch**, PIANOFORTE Travel Grant (<https://pianoforte-partnership.eu/calls/travel-grants-for-researchers>)

Reisebericht Website **Laura Ruspeckhofer**: Report Travel Grant PIANOFORTE (<https://pianoforte-partnership.eu/calls/travel-grants-for-researchers>)

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Technische Hochschule Mittelhessen (THM)		Förderkennzeichen: 02 NUK 076A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt A		
Zuordnung zu den FuE-Feldern des Förderprogramms: 7. Energieforschungsprogramms der Bundesregierung in der nuklearen Sicherheitsforschung und der Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2022 bis 31.8.2025		Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 419.577,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Klemens Zink

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das wissenschaftliche Vorhabenziel ist die Erarbeitung grundlegender strahlenbiologischer und strahlenphysikalischer Daten und Methoden sowie die Entwicklung neuer Technologien für die ^{12}C -Partikeltherapie, die erforderlich sind um die Therapie thorakaler Tumore entscheidend zu verbessern. Mit den strahlenbiologischen Untersuchungen soll geklärt werden, welche DNA-Schadenserzeugung und damit Reparaturprozesse nach Bestrahlung vorliegen, wie durch Targeting der beiden wichtigsten Signalwege eine spezifische Strahlensensibilisierung der Tumorzellen erreicht werden kann, und wie durch Modulation der Immunreaktionen nach Bestrahlung eine systemische Wirkung der ^{12}C -Ionen bewirkt wird. Mit den dabei gewonnenen Erkenntnissen sollen die Grundlagen für ein neues Konzept einer gezielten lokalen sowie effektiven, systemischen Therapie mittels einer ^{12}C -Ionenbestrahlung geschaffen werden.

Die in den biologischen Projekten erhobenen Daten sollen zur Weiterentwicklung des Local-Effect-Modells (LEM) genutzt werden, um eine solidere Basis für die Berechnung der biologisch effektiven Dosisverteilung bei der Bestrahlungsplanung zu schaffen. Begleitet werden diese Untersuchungen mit neuen Ansätzen der Mikro- und Nano-Dosimetrie. Mit diesen Methoden werden auf Grundlage von Monte-Carlo-basierten Simulationen der Teilchentrajektorien auf sub-zellulären Skalen unabhängig von LEM Daten zur Relativen Biologischen Wirksamkeit gewonnen werden.

Durch eine neuartige Technologie sollen Verfahren etabliert werden, die trotz der beachtlichen Organ- und Tumorbewegung durch Atmung und Schluckakt eine räumlich und zeitlich präzise Dosisapplikation der ^{12}C -Ionen mit hoher Dosis im Tumor und gleichzeitiger maximaler Schonung des Normalgewebes möglich macht. Darüber hinaus werden Methoden entwickelt, die es erlauben werden, die mikroskopischen Inhomogenitäten des Lungengewebes und die damit verbundene Verbreiterung des Bragg-Peaks in der patientenindividuellen Dosisberechnung und –optimierung zu berücksichtigen.

Die Bearbeitung des Verbundprojekts erfolgt in Zusammenarbeit mit den Partnern Philipps-Universität Marburg (UMR), GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung (GSI), Universitätsklinikum Gießen-Marburg (UKGM), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) und Justus-Liebig-Universität Gießen (JLU).

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Das gesamte Verbundvorhaben der sieben wissenschaftlichen Partner beinhaltet sieben wissenschaftliche Arbeitspakete sowie ein übergeordnetes Arbeitspaket zum Projekt- und Qualitätsmanagement.

- **AP 1:** Reparatur von Doppelstrangbrüchen nach Bestrahlung mit ^{12}C -Ionen (UKE/UMR)
- **AP 2:** Strahlensensibilisierung von Tumorzellen durch Inhibition von intrazellulären Signalwegen (UMR/UKGM)
- **AP 3:** Kombination von ^{12}C -Bestrahlung und Immuntherapie (UMR/JLU)
- **AP 4:** Weiterentwicklung LEM zur verbesserten Berechnung der relativen biologischen Wirksamkeit (RBE) von ^{12}C -Strahlung bei thorakalen Tumoren (GSI)
- **AP 5:** Monte Carlo Simulationen auf zellulären Skalen zur Berechnung der relativen biologischen Wirksamkeit (RBE) von ^{12}C -Strahlung (THM/UMR)
- **AP 6:** Modulation (Verbreiterung) des Bragg-Peaks von ^{12}C -Strahlung beim Durchgang durch Lungengewebe (GSI/THM)
- **AP 7:** Entwicklung von 3D-Reichweitenmodulatoren für die schnelle Bestrahlung thorakaler Tumore (GSI/THM)
- **AP 8:** Koordination und Management (THM)

Der vorliegende Zwischenbericht bezieht sich auf die Arbeitspaket 5 und 8, die federführend vom Projektpartner THM verantwortet werden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP5:

Die Experimente zur Anpassung der Fricke-Lösung wurden abgeschlossen. Die Zusammensetzung für zwei Lösungen kann für verschiedene Dosisbereiche angepasst werden, um das maximale Signal im Photospektrometer zu erhalten. Beide Lösungen wurden analog zur Standard-Fricke-Lösung auf das Ansprechvermögen auf verschiedene Strahlungsqualitäten untersucht. Darüber hinaus wurden weitere Experimente mit mehreren Radikalfängern, Methanol und Kupfer, durchgeführt. Die Ergebnisse sind mit der Literatur vergleichbar, jedoch stimmen sie nicht mit den Simulationen überein.

Die Messung zur Produktion von H_2O_2 für verschiedene Dosisleistungen wurden mit verbesserter Dosimetrie wiederholt. Dazu wurden neue Probenhalter konstruiert und gedruckt sowie die Filmdosimetrie durch Simulationen und eine zusätzliche Ionisationskammermessung unterstützt, wodurch die Unsicherheiten minimiert wurden. Außerdem wurden experimentell Abhängigkeiten vom Dosislevel und der Pulsstruktur des Beschleunigers untersucht. Die Simulationen zur Dosisleistungsabhängigkeit wurden an das neue Update von Geant4 (11.3) angepasst und im Zuge dessen neue Module der chemischen Phase integriert.

Des Weiteren wurden in Hinblick auf die Zellmodellierung erste Simulationen mit angepassten Kernradien und Basenpaardichten durchgeführt. Nach der erfolgreichen Implementierung der erstellten Geometrien wurden Zellschäden in Abhängigkeit der veränderten Parameter simuliert.

AP8:

Vom 10. bis 11. Oktober 2024 fand im Tagungshaus Martin-Niemöller in Schmitten ein zweitägiges PARTITUR-Retreat mit knapp 20 Teilnehmern aus dem Konsortium statt (PhD's und PI's). Nach einer Einleitung durch die Sprecher des Konsortiums, Prof. Dr. K. Zink und PD Dr. U. Theiß, haben alle Doktoranden über ihre Projektfortschritte berichtet. Für Diskussionen stand ausreichend Zeit zur Verfügung, die von allen Beteiligten auch rege genutzt wurde. Die Vorträge und insbesondere die lebhaften Diskussionen haben das interdisziplinäre Verständnis zwischen Physik und Strahlenbiologie nochmals nachhaltig gefördert.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP5:

Die angepasste Fricke-Lösung soll in weiteren Schritten ebenfalls auf eine Dosisleistungsabhängigkeit untersucht werden. Außerdem sollen mit dieser aufgrund des vergleichbar hohen Signals weitere Untersuchungen zum Einfluss der Pulsstruktur des Beschleunigers durchgeführt werden. Hierzu sind neben den H_2O_2 -Messungen weitere Messungen im März an der Physikalisch-Technischen-Bundesanstalt Braunschweig geplant. Die Simulationen der Radikalfänger-Experimente sollen hinsichtlich der verschiedenen Reaktionstypen und der unterschiedlichen Implementierung von Hintergrundreaktionen in Geant4 und Topas-nBio genauer untersucht werden.

Mit den neuen Anpassungen der Dosisleistungssimulation sollen die experimentellen Dosisleistungen nachsimuliert und ggf. weiter angepasst werden. Außerdem soll die Pulsstruktur für mehrere Pulse implementiert und mit den Ergebnissen der Messungen am Marburger Ionentherapiezentrum und den Messungen in Braunschweig verglichen werden. Die Messungen der H_2O_2 -Ausbeute in Abhängigkeit der Dosisleistungen sollen nach Vergleich mit den Simulationen publiziert werden.

Die Zellsimulation sollen um weitere Strahlungsqualitäten erweitert und auf Abhängigkeiten wie Dosislevel und Strahlungsdichte untersucht werden. Die Parameter zur Klassifizierung von Schäden sollen verändert und deren Einfluss quantifiziert werden. Weiterhin soll in Zusammenarbeit mit der Strahlenbiologie Marburg die experimentelle Bestimmung von Einzel- und Doppelstrangbrüchen für verschiedene Zelllinien durchgeführt werden.

AP8:

Ein PARTITUR-Symposium ist für August 2024 geplant. Es soll zusammen mit einem Symposium des LOEWE-ADMIT Konsortiums durchgeführt werden. Hintergrund ist, dass es einen recht großen thematischen aber auch personellen Überlapp zwischen beiden Projekten im Bereich der Medizinischen Physik gibt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Im Berichtszeitraum wurden keine peer-review Publikationen veröffentlicht

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Philipps-Universität Marburg	Förderkennzeichen: 02 NUK 076B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten	
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlagenforschung Energie/Nukleare Sicherheitsforschung	
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2022 bis 31.08.2025	Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 478.115,00 EUR	Projektleiter: Dr. Ulrike Theiß

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Die geltende Strahlenschutzgesetzgebung fordert bei therapeutischen Anwendungen ionisierender Strahlung zum Schutz des Patienten eine Optimierung der Dosisverteilung im Zielvolumen und in den angrenzenden Risikostrukturen. Partikelstrahlen wie 12C-Ionen zeichnen sich durch eine hohe biologische Wirksamkeit sowie bedingt durch ihre physikalischen Eigenschaften auch durch das vorhandene Potenzial der räumlich hochpräzisen Dosisapplikation aus. Damit sind zumindest theoretisch die Voraussetzungen für eine Dosisreduzierung im Normalgewebe gegeben, ohne dadurch die Heilungsrate der Tumoren zu verringern. Um auch hochkomplexe und insbesondere bewegte Tumoren, wie z.B. thorakale Tumoren erfolgreich behandeln und diese Dosisreduktion umsetzen zu können, bedarf es aber weiterer substantieller Verbesserungen sowohl bei den Kenntnissen der biologischen Strahlenwirkung als auch in der Technologie der strahlenphysikalischen Applikation.

Das Projekt ist Teilprojekt B innerhalb des Verbundvorhabens PARTITUR 02NUK076, es bestehen Zusammenarbeiten mit den Teilprojekten A (THM Gießen), C (GSI Darmstadt), D (JLU Gießen), E (UKE Hamburg).

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Teilprojekt B gliedert sich in die zwei Arbeitspakete (AP) Targeting und Immunogenität.

AP Targeting nach 12C-Bestrahlung (Projektleitung: Florentine Subtil)

Ziel ist es, für NSCLC ein gezieltes duales Targeting in Kombination mit einer 12C-Bestrahlung zu etablieren. Die Versuche konzentrieren sich dabei auf die beiden häufig im NSCLC mutierten Signalwege MAPKK/MEK-1/-2/ERK sowie PI3K-mTOR. Mit dem Versuch V2.1 soll in NSCLC-Zelllinien die Aktivierung nach 12C-Bestrahlung bestimmt, und eine Hemmung der beiden Signalwege durchgeführt werden. Der Einfluss dieser Inhibition soll bezüglich Zellüberleben (V2.2) als auch DSB-Reparatur (V2.3) *in vitro* und *ex vivo* erfasst werden. Mit V2.4 und V2.5 wird der Einfluss auf Parameter wie Migration, Invasion oder Angiogenese im Tumor erfasst.

AP Immunogenität nach 12C-Bestrahlung (Projektleitung: Ulrike Theiß)

Ziel ist es, die stimulierenden sowie auch die negativen Auswirkungen einer 12C-Bestrahlung auf die Immunogenität des Tumors sowie der Mikroumgebung zu bestimmen. Die immunologischen Untersuchungen erfolgen am Kokulturmodell, sowie am *Ex-vivo* Assay (Zusammenarbeit mit Teilprojekt D). V1 bestimmt, in welchem Ausmaß der durch eine 12C-Bestrahlung ausgelöste Tumorzelltod zur Freisetzung immunologischer Faktoren führt. V2 ermittelt die Auswirkungen auf Immunzellpopulationen und die Immun-Escape-Reaktion. Mit V3 wird der Einfluss der 12C-Bestrahlung auf die PD-L1 Expression des Tumors und deren Abhängigkeit von der Hierarchie der DSB-Reparatur (Zusammenarbeit mit Teilprojekt E) oder der induzierten Signalwege (Zusammenarbeit mit AP Targeting) erfasst.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP Targeting:

Für den Berichtszeitraum vorgesehen waren Arbeiten an V.2.1 bis V2.3.

Bestrahlung mit Photonen aber nicht mit 12C-Ionen bewirkt in nahezu allen untersuchten Zelllinien eine Aktivierung des PI3K/mTOR- und des MAPK- Signalweges. Die Inhibition des PI3K/mTOR Signalwegs führt zu einer erhöhten Strahlensensibilisierung in allen untersuchten Zelllinien sowohl nach Photonen als auch nach 12C-Ionen. Die Inhibition des MAPK-Kinase Signalweges führt zu keiner Änderung der Strahlensensibilität. Ein Doppeltargeting wirkt nur in bestimmten Zelllinien, der zugrunde liegende Mechanismus wird weiter aufgeklärt. Aufgrund der gewonnenen Erkenntnisse wird bei *ex vivo* Proben nur PI3K/mTOR gehemmt.

Hier konnten bisher *ex vivo* Assay Proben von fünf Tumoren gewonnen werden, diese Proben wurden mit BEZ und DMSO (Kontrolle) behandelt und bestrahlt und entsprechend 1 h und 24 h nach Bestrahlung fixiert und tiefgefroren. Die Kryoschnitte aus diesen Proben wurden angefertigt und die Analysen der γ H2AX/53BP1-Foci wurden durchgeführt. Hierbei wurde eng mit AP1 zusammengearbeitet. Zurzeit laufen die statistischen Analysen dieser Proben. Erste Ergebnisse zeigen, dass auch im *ex vivo* Assay nach Bestrahlung mit 12C-Ionen oder Photonen initial viele γ H2AX/53BP1-Foci nachweisen lassen und diese nach 24 h wieder repariert werden. Auch der Anteil der γ H2AX/53BP1-Foci nach Bestrahlung mit 12C Ionen mit 1 Gy und Photonen mit 3 Gy nach 24 h ist ähnlich hoch. Das könnte darauf hindeuten, dass auch im *ex vivo* Assay die 12C-Ionen Bestrahlung effektiver ist als die Photonenbestrahlung und zwar wie in Zellkultur um den Faktor 3. Außerdem zeigt sich bisher, dass die 5 Tumoren sich in ihrer Strahlensensibilität unterscheiden. So gibt es Proben die nach beiden Bestrahlungsqualitäten wenige γ H2AX/53BP1-Foci zeigen im Vergleich zu anderen Tumorproben. Ob die Inhibition des PI3K/mTOR-Signalweg eine Steigerung der γ H2AX/53BP1-Foci bewirkt, lässt sich noch nicht abschließend beantworten, hier fehlen zum einen weitere Tumorproben und zum anderen noch die statistische Auswertung der bisherigen Daten.

AP Immunogenität:

V1 bis V3: Bisher konnten *ex vivo* Assay Proben von sechs Tumoren gewonnen werden. Die Analysen der γ H2AX-Foci wurde gestartet. Die Auswertung erfolgt identisch zu den Protokollen von AP2.

V1: Zur Bestimmung der Micronuclei wurde eine Methodik etabliert. Mittels Immunfluoreszenz werden in den Proben spezifisch dsDNA, Tubulin und mitochondriale Marker angefärbt, die Auswertung erfolgt halbautomatisch über die Software Imaris. Im Trend zeigt sich die erwartete zeitliche und dosisabhängige Ausprägung der Micronuclei.

V3: Kokulturen von NSCLC Zelllinien (A549, A549^{PD-L1ko}, H1975) mit Jurkat Zellen oder PBMCs wurden durchgeführt. Als Parameter wurden Viabilität, klonogenes Überleben, und Proteinsekretion bestimmt. Es zeigen sich zelllinienabhängige Unterschiede nach Bestrahlung, IFN γ Stimulation, und PD-L1 Inhibition.

Eine Durchflusszytometrie zur Charakterisierung von T Zellpopulationen in peripherem Blut wird etabliert und steht für weitere Untersuchungen zur Verfügung.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP Targeting:

Alle Untersuchungen von V2.1 bis V2.3 werden weiter an den verschiedenen NSCLC-Zelllinien bearbeitet V2.4 und V2.5 werden begonnen, die *Ex-vivo* Untersuchungen an humanen PCLS werden fortgesetzt. Diese Untersuchung von V2.1 bis V2.3 sind für das komplette 1. und 2. Jahr nach Bewilligung geplant.

AP Immunogenität:

V1-V3: Die Arbeiten werden wie im Programm vorgesehen weitergeführt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH		Förderkennzeichen: 02 NUK 076C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2022 bis 31.08.2025		Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 617.860,00 EUR		Projektleiter: Dr. Christian Graeff

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Die PARTITUR-Arbeitspakete der GSI befassen sich mit physikalisch-technischen Aspekten sowie der biophysikalischen Modellierung der Strahlenwirkung in der Lunge.

Mit dem Arbeitspaket **AP4** soll ein für die klinische Nutzung der ^{12}C -Ionen essentielles biophysikalisches Modell (LEM) zur Vorhersage der biologischen Wirksamkeit weiterentwickelt werden.

Mit den Arbeitspaketen AP6 und AP7 sollen wichtige technologisch-physikalische und dosimetrische Voraussetzungen für die Bestrahlung bewegter Lungentumoren mit ^{12}C -Ionen geschaffen werden. **AP6** beschäftigt sich mit der Reichweitenmodulation von Partikelstrahlen in der Lunge; Ziel ist die adäquate Berücksichtigung dieses physikalischen Effekts und seiner Auswirkungen auf die Radiobiologie in der patientenindividuellen Dosisoptimierung und Dosisberechnung. Mit dem Arbeitspaket **AP7** soll, basierend auf der Weiterentwicklung eines 3D-Reichweitenmodulators, durch Reduktion der Bestrahlungszeiten auf wenige Sekunden ein völlig neuer technologischer Weg der Bewegungskompensation beschritten werden.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

AP4 Strahlenbiologische Modellierung durch das Local-Effect-Modell (Dr. Michael Scholz):

- Etablierung der Basisdaten / RBW-Tabellen
- Vergleich der vorhergesagten Schadensausbeute und –komplexität mit MC-Modell
- Implementierung und Validierung der Reparaturpfads-Abhängigkeiten
- Modellierung Tumorheilung, Toleranzdosen und Sekundärtumorinduktion
- Systematische Bestrahlungsplanungsstudien

AP6 Bragg-Peak Modulation (Dr. Christian Graeff):

- Messungen der Lungenmodulation im Kohlenstoffstrahl
- Validierung der erhöhten RBW im modulierten Dosisabfall
- Modulations-Modell zur RBW-gewichteten Dosisberechnung auf Basis von Patienten-CTs.

AP7 3D-Reichweitenmodulator (Dr. Ulrich Weber):

- Integration von Gewebe-Inhomogenitäten in die Optimierung des 3D-RWM
- Optimierungsverfahren für den 3D-RWM für Mehrfelder- und IMPT-Bestrahlungen
- Integration biophysikalischer Modelle in die Optimierung der Geometrie des 3D-RWMs
- Integration der Algorithmen in experimentelle Software-Plattform zur Bestrahlungsplanung
- Monte-Carlo basierte und experimentelle Validierung der 3D-RWM mittels 2D- und 3D-Dosimetrie

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Für **AP4** wurde die zuvor im Quartal 1/2 2024 angepasste Infrastruktur erweitert und Umwandlungsalgorithmen zwischen verwendeten Dosissystemen (MKM und LEM) etabliert. Mit diesen Methoden wurden Ergebnisse bzgl. des Einflusses unterschiedlicher RBE Tabellen auf die resultierende strahlenbiologische Wirkung für Zell- und präklinische Experimente erhalten. In diesem Rahmen wurden auch zwei Masterarbeiten betreut. Arbeiten an der Publikation dieser Ergebnisse wurden begonnen. Letztlich wurden in Kollaboration mit AP3 Arbeiten am Vergleich der vorhergesagten Doppelstrangbruchausbeute nach Bestrahlung durch LEM und einen Monte Carlo Ansatz begonnen.

In **AP6** wurden die Experimente zum Zellüberleben durchgeführt und eine vorläufige Auswertung abgeschlossen, die die erwarteten Ergebnisse zu bestätigen scheint. In einer Simulationsstudie wurde in einer Kohorte von 14 Patienten der Effekt von Lungenmodulation und Tumorbewegung auf die Dosimetrie untersucht und verglichen. Lungenmodulation scheint dabei keine klinisch relevanten Effekte auf die Dosisverteilung zu verursachen. Eine Publikation zum Effekt auf Patienten in sitzender Position wurde eingereicht.

Für **AP7** wurden zwei Experimente aus Q1/Q2 final ausgewertet. Sie zeigen eine ausgezeichnete Übereinstimmung mit den theoretischen Daten der Planung. Die Ergebnisse wurden auf den internationalen Konferenzen ECMP und FRPT vorgestellt.

Das Modul für die Modulatoren im Bestrahlungsplanungs-Programm TRiP wurde um Schritte ergänzt, die zuvor manuell in externen Programmen durchgeführt wurden: Dies umfasst die Berücksichtigung von Drucker-spezifischen Korrekturen in das Ausgabeformat und die Berücksichtigung der Streuung im Modulator.

4. Geplante Weiterarbeiten

In **AP4** werden die Arbeiten am Vergleich der Doppelstrangbruchausbeute nach Bestrahlung fortgeführt. Der Fokus liegt außerdem auf der Umwandlung von Bestrahlungsszenarien vom in Japan genutzten Dosissystem auf das auf LEM basierende. Der Hauptpunkt hierbei ist das Berechnen von Umrechnungsfaktoren für die Verwendung unterschiedlicher RBE Tabellen für Lungengewebe anhand idealisierter Testgeometrien.

Im **AP6** wird die Auswertung der Zell-Experimente abgeschlossen werden. Daraus ergibt sich zum ersten Mal eine Überprüfung der radiobiologischen Effekte, die durch die Modulation durch Lungengewebe verursacht werden. Eine Publikation dieser Ergebnisse wird vorbereitet. Die Ergebnisse werden benutzt, um die Bestrahlungsplanung und Modellierung der Relativen Biologischen Wirksamkeit im Falle von Lungenmodulation zu validieren. Zudem werden Monte Carlo (AP5) und analytische Algorithmen verglichen.

Für **AP7** wird die Funktionalität in TRiP mit einer automatisierten Ausgabe (stl-File) für einen ready-to-print-frame finalisiert. Ein weiteres komplexeres Streumodell nach Molière wird zunächst innerhalb einer Masterarbeit auf Basis von Monte-Carlo-Simulation untersucht und ggf. anschließend in TRiP implementiert. Außerdem wird ein weiteres Experiment zur Simulation eines Lungenpatienten am MIT Marburg geplant.

5. Berichte, Veröffentlichungen

- MC Martire, L Volz, M Durante, M Pankuch, and C Graeff. "Upright and supine therapy of lung cancer: a 4D dosimetric comparison", submitted to Medical Physics
- U. Weber, H. Hong Nguyen, et. al, *Carbon Ion Flash using 3D Range Modulators* Proof of Concept for a Realistic Irradiation of a Lung Tumour, talk ECMP (München), Sept. 2024
- H. H. Nguyen, U. Weber, et. al, *CONCEPT FOR DESIGNING A 3D RANGE MODULATOR FOR FLASH CARBON IRRADIATION*, talk FRPT Rome, 2024
- U. Weber, H. Hong Nguyen, et. al, *Carbon Ion Flash using 3D Range Modulators: Proof of Concept for a Realistic Irradiation of a Lung Tumour*, talk FRPT Rome, 2024

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Justus-Liebig-Universität Gießen		Förderkennzeichen: 02 NUK 076D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt D		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2022 bis 31.08.2025		Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 215.570,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Rajkumar Savai

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Die geltende Strahlenschutzgesetzgebung fordert bei therapeutischen Anwendungen ionisierender Strahlung zum Schutz des Patienten eine Optimierung der Dosisverteilung im Zielvolumen und in den angrenzenden Risikostrukturen. Partikelstrahlen wie 12C-Ionen zeichnen sich durch eine hohe biologische Wirksamkeit sowie bedingt durch ihre physikalischen Eigenschaften auch durch das vorhandene Potenzial der räumlich hochpräzisen Dosisapplikation aus. Damit sind zumindest theoretisch die Voraussetzungen für eine Dosisreduzierung im Normalgewebe gegeben, ohne dadurch die Heilungsrate der Tumoren zu verringern. Um auch hochkomplexe und insbesondere bewegte Tumoren, wie z.B. thorakale Tumoren erfolgreich behandeln und diese Dosisreduktion umsetzen zu können, bedarf es aber weiterer substantieller Verbesserungen sowohl bei den Kenntnissen der biologischen Strahlenwirkung als auch in der Technologie der strahlenphysikalischen Applikation.

Aufgrund der hohen Empfindlichkeit der normalen Lunge sowie der angrenzenden Organe können bestimmte Areale der Lunge selbst mit den hochpräzisen 12C-Ionen nur eingeschränkt bestrahlt werden. Hier ist eine gezielte Radiosensibilisierung des Tumorgewebes, welche eine Dosisreduktion und damit Schonung des Normalgewebes erlaubt, dringend erforderlich. Im humanen System soll die zu erzielende tumorintrinsiche Radiosensibilisierung unter maximaler Schonung des Normalgewebes inklusive des Erhalts der funktionalen Integrität vorhandener myeloischer Zellen untersucht werden. Dies kann nur in einem ex-vivo-Assay an humanem Gewebe erfolgen. Hier sollen sowohl im Tumor als auch im Normalgewebe die Wirkung einer Bestrahlung mit 12C-Ionen untersucht werden. Dabei stehen vor allem die DNA Schadensreparatur (Interaktion mit AP-1), die zentralen Signalwege MAPKK/MEK-1/-2/ERK sowie PI3K-mTOR (Interaktion mit AP-2) sowie Immunreaktionen (Interaktion mit AP-3) im Fokus. Mit den dabei gewonnenen Erkenntnissen sollen die Grundlagen für ein neues Konzept einer gezielten lokalen sowie effektiven, systemischen und nebenwirkungsarmen Therapie mittels einer 12C-Ionenbestrahlung geschaffen werden.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Die Arbeitsgruppe von Prof. Savai hat für Lungentumoren erfolgreich einen ex-vivo Assay mit precision cut lung slices (PCLS) etabliert.

Das von der Arbeitsgruppe von Prof. Rajkumar Savai (JLU) geleitete Projekt „Ex-vivo Assay“ versteht sich als ein Querschnittsprojekt, in dem nach Etablierung des ex-vivo Assays unter 12C-Bestrahlung die relevantesten, lediglich ex-vivo zu beantworteten Fragestellungen der strahlenbiologischen Arbeitspakete geklärt werden sollen. Durch gleichzeitige Bearbeitung aller Fragestellungen an derselben Tumorseite ist eine optimale Querversentzung innerhalb der biologischen Arbeitspakete gewährleistet:

Folgende Fragestellungen sollen am Ex vivo Modell geklärt werden:

Welche DNA-Schadenserzeugung und damit Reparaturprozesse liegen nach 12C-Bestrahlung vor?

Wie kann durch Targeting der beiden wichtigsten Signalwege eine spezifische Strahlensensibilisierung erreicht werden? Wie kann durch Modulation der Immunreaktionen nach Bestrahlung eine systemische Wirkung der 12C-Ionen bewirkt werden?

V1: Etablierung des ex-vivo Assays für 12C-Bestrahlung: Gewebekultivierung, Logistik, Transport sowie Dosimetrie der Tumorseiten.

V2: DSB-Reparatur im ex-vivo-Assay: Etablierung der immunhistochemischen Färbung von DSB Reparaturproteinen.

V3: Targeting im ex-vivo-Assay: Etablierung der immunhistochemischen Färbung des PI3K/Akt/mTOR sowie MAPK-Signalweges

V4: Angiogenese/Metastasierung im ex-vivo-Assay: Färbung endothelialer Zellen und einzelner Tumorzellen im Normalgewebe

V5: Immunreaktion im ex-vivo-Assay: Etablierung der Färbung von immunassoziierten Faktoren und Immunzellpopulationen anhand spezifischer Marker.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

2023 Monat 1-6: Murine PCLS wurden für Teilprojekt B nach Marburg zur Bestrahlung zur Verfügung gestellt. Die qualitative Auswertung der PCLS erfolgte in Hamburg.

2023 Monat 7-12: Die PCLS-Technik wird weiter verbessert. Neben murinen PCLS wurde nun auch humanes OP-Material an die strahlenbiologischen Teilprojekte geliefert. Die Proben wurden bestrahlt und befinden sich momentan in der Auswertung. Die Ergebnisse werden an die anderen PI's welche an diesem Vorhaben beteiligt sind übermittelt.

2024 Monat 1-6: Es wurde weitere humanes OP-Material nach Marburg zur Bestrahlung geliefert. Die bestrahlten Proben wurden an die jeweiligen PI's zur Auswertung übermittelt. Die bereits gewonnenen Daten wurden auf der DEGRO 24 (Abstract VS06-6-jD) vorgestellt.

2024 Monat 7-12: Innerhalb der Arbeitsgruppe die PCLS-Technik weiter verbessert sowie Gewinnung weiteren OP-Materials der Thoraxchirurgie Offenbach.

4. Geplante Weiterarbeiten

Nach Besetzung der Doktorandenstelle für das Teilprojekt D, die am 08.02.2023 erfolgte, wurde mit der Etablierung der 12C-Bestrahlung der PCLS begonnen. Hierfür wurden die PCLS zur Weiterverarbeitung in das Labor für Strahlenbiologie der PUM (Leitung Frau Dr. Ulrike Theiss) vom Doktoranden transportiert; dort erfolgt dann die Weiterverarbeitung und die 12C-Bestrahlung und Etablierung der Dosimetrie (VI).

Nach Definition der geeigneten Bestrahlungsbedingungen kann die Beantwortung der Fragestellungen V2 bis V5 erfolgen. Die Etablierung der PCLS werden weiter fortgeführt.

Die Bestrahlungskonditionen für AP1, AP2 und AP3 wurden herausgearbeitet. Die Gewinnung von OP-Material wird weitergeführt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine im Berichtszeitraum

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE)		Förderkennzeichen: 02 NUK 076E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt E		
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlagenforschung Energie/Nukleare Sicherheitsforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2022 bis 31.08.2025		Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 242.804,44 EUR		Projektleiter: Prof Dr. Wael Mansour

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Vorhaben: Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt E

Ziel des Projekts ist es, die Organisation und Hierarchie der DSB-Reparatur in NSCLC-Zellen nach 12C Bestrahlung zu bestimmen. Dafür ist für die 10 NSCLC-Zelllinien mittels den in dem Labor etablierten Plasmid Reporter Assays zu bestimmen, in welchen Linien eine Abweichung von der normalen Hierarchie der DSB Reparatur vorliegt mit insbesondere einer Verschiebung zum SSA oder PARP-abhängigem alt-EJ (V1.1). Für die Bestrahlung mit 12C-Ionen soll ein Gesamtbild der DNA-Schadensantwort (DNA damage response, DDR) erstellt werden (V1.2). Es soll die Endprozessierung (V1.3) der durch 12C-Ionen erzeugten DSB als auch deren Reparatureffizienz mittels Immunfluoreszenz entsprechender Foci erfasst werden (V1.4). Hierbei ist zu überprüfen, ob Tumorzelllinien, in denen bereits eine Verschiebung um Alt-EJ vorliegt, diesen Reparaturweg nach 12C-Bestrahlung in gleicher Weise oder verstärkt nutzen. Alternativ ist zu klären, ob aufgrund der Endstruktur der DSB in allen Tumorzelllinien und sogar in Normalzellen eine Verschiebung zum Alt-EJ stattfindet. Diese Ergebnisse werden mit Hilfe des ex-vivo-Assays anhand frischer Tumormen überprüf (V1.5). Bestimmt werden soll, in welchen NSCLC-Zelllinien aufgrund der Verschiebung zum Alt-EJ eine spezifische Radiosensibilisierung durch PARP-Inhibition erreicht werden kann (V1.6).

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Die folgenden Untersuchungsversuche (V) sind im angegebenen Arbeitspaket enthalten:

- V1.1: Hierarchie der DSB-Reparatur: Bestimmung der Regulation der DSB-Reparatur in den NSCLC-Zellen mittels der Reparatur Plasmide (pEJ, pGC, pEJSSA, pEJGC)
- V1.2: Biomarker: Etablierung von Biomarkern für die bestehende Hierarchie der DSB-Reparatur.
- V1.3: DDR nach 12C-Bestrahlung: Bestimmung des DDR (ATM, BP53, BRCA2, ATR) in den 10 NSCLC und zwei Normalzelllinien.
- V1.4: End-Prozessierung: Messung der DSB-End Prozessierung (Ctip, MRX, BLM) mittels IF und FACS
- V1.5: Reparatureffizienz in vitro: Messung der DSB-Reparatureffizienz in Tumor- und Normalzellen (NHEJ-, PARP1-EJ-, HR- und DDR-Foci).
- V1.6: Reparatur ex vivo: Messung der DSB-Reparatur in frischem Tumorgewebe mittels ex-vivo Assay.
- V1.7: Inhibition des prominenten DSB-Reparaturwegs nach 12C-Bestrahlung: Inhibition des prominenten DSB-Reparaturweges durch gezielte Inhibition, z.B. des PARP-EJ

mittels des PARP1-Inhibitors Olaparib sowohl in vitro (Zellkultur) als auch ex-vivo (Tumorproben) zur Etablierung zielgerichteter Sensibilisierung.

Meilensteine:

M1.1: Charakterisierung der DSB-Reparatur mittels spezieller Reparaturassays

M1.2: Charakterisierung der DSB-Reparatur nach 12C-Bestrahlung

M1.3: Quantifizierung der DSB-Reparatureffizienz in frischen Tumorproben

M1.4: Gezielte Sensibilisierung durch Inhibition des prominenten DSB-Reparaturweges

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Herr Mohamed Elsesy ist auf dem aktuellen Projekt beschäftigt, um die oben genannten Experimente durchzuführen.

In vitro Analyse:

Im oben genannten Zeitraum haben wir die 9 Zelllinien weiterhin untersucht. Dabei wurden die Zellen mit 12C bestrahlt, um den Effekt auf das Überleben sowie auf die DSB-Reparatur zu analysieren. Trotz des begrenzten Zeitrahmens und einiger auftretender Komplikationen konnten wir Ergebnisse für einige Zelllinien erzielen, und die Daten befinden sich aktuell in der Auswertung. Darüber hinaus wurden die proteomischen Profile von repräsentativen Zelllinien untersucht. Auch diese Ergebnisse sind noch in Auswertung.

Ex vivo Analyse:

Es wurden bereits 5 TSCs von Lungenkrebspatienten etabliert, die weiterhin auf DSB-Reparaturdefekte untersucht werden. Die behandelten TSCs wurden anschließend zur weiteren Analyse in mein Labor in Hamburg geschickt. Dr. Elsesy hat die entsprechenden Gewebeschnittkulturen gefärbt und γ H2AX- sowie 53BP1-Foci als Marker für DSBs zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Bestrahlung untersucht. Unsere Ergebnisse zeigten einen Wechsel zum PARP1-EJ-Weg bei zwei Patienten, was durch eine erhöhte Anzahl verbleibender γ H2AX/53BP1-Foci 24 Stunden nach der Bestrahlung belegt wurde. Wie erwartet, führte die 12C-Bestrahlung zu einer höheren Anzahl von DSBs im Vergleich zur Röntgenbestrahlung. Interessanterweise wurde bei den beiden Patienten mit einem Reparaturwechsel zu PARP1-EJ auch eine Radiosensibilisierung durch PARPi beobachtet. Diese neuen Ergebnisse belegen (i) die Rolle von PARP1-EJ bei der Reparatur von DSBs bei Lungenkrebs und (ii) die Radiosensibilisierung durch PARPi nach 12C-Bestrahlung. Zusätzlich zu den etablierten TSCs ist es uns gelungen, Organoide von zwei Lungenkrebspatienten zu etablieren. Diese Organoide werden derzeit charakterisiert, um ihre Tumorigenität und ihre Übereinstimmung mit dem ursprünglichen Tumorgewebe, aus dem sie stammen, zu überprüfen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Alle Untersuchungen von V1.1 bis V1.7 werden weiterbearbeitet.

In-vitro-Analyse: In Zusammenarbeit mit der "Proteomics Core Facility" am UKE planen wir, die proteomischen Profile der repräsentativen Zelllinien zu analysieren. Dadurch möchten wir Biomarker identifizieren, die eine Deregulierung der DNA-Reparatur bei Lungenkrebs vorhersagen können.

Ex-vivo-Analyse: Da dieser Aspekt eine zentrale Rolle im gesamten Projekt spielt, ist vorgesehen, mehrere Roundtable-Diskussionen abzuhalten, um die Probenlieferung zu optimieren. Dies wird es uns ermöglichen, eine ausreichende Anzahl an TSCs zu etablieren, die uns wiederum verlässliche Schlussfolgerungen liefern. Zusätzlich planen wir, patientenabgeleitete Organoide von Lungenkrebspatienten zu etablieren und zu charakterisieren, um ein weiteres robustes präklinisches Modell für Lungenkrebs zu entwickeln, dass in der Krebsforschung eingesetzt werden kann.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine für diesen Berichtszeitraum.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Technische Universität Dresden - Professur für Wasserstoff- und Kernenergietechnik		Förderkennzeichen: 02 NUK 079
Vorhabensbezeichnung: Entwicklung experimenteller Methoden für die Untersuchung innovativer Ansätze zur Behandlung hochradioaktiver Abfälle und zur Reaktorsicherheit		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung BMBF		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 29.02.2028	Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024	
Gesamtkosten des Vorhabens: 2.172.597,00 EUR	Projektleiter: Dr. Marco Viebach	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Im Hinblick auf die Weiterbehandlung hochradioaktiver Abfälle wird international zu schnellen Salzschnmelze-Reaktoren mit integriertem Salzreinigungssystem geforscht. Ziel des vorliegenden Vorhabens ist es, den Ausbildungskernreaktor AKR-2 der Technischen Universität Dresden zu nutzen, um im Rahmen des Kompetenzerhaltes in der nuklearen Sicherheits- und Entsorgungsforschung generische Experimente für zukünftige Salzschnmelze-Reaktoren auf Chloridbasis bereitzustellen und die dafür notwendigen Methoden zu entwickeln. Insbesondere soll der Einfluss des Anreicherungsgrades von ^{37}Cl auf die reaktorphysikalischen Eigenschaften mittels moderner Pile-Oszillator-, Neutronentransmissions- und Neutronenstreumethoden untersucht werden, um die Unsicherheiten der vorhandenen Wirkungsquerschnittsdaten zu bewerten. Als Grundlage dieser Untersuchungen wird die Charakterisierung des AKR-2-Neutronenfeldes in der u. a. für Validierungsaufgaben notwendigen Güte verbessert. Komplementär und in sich unterstützender Weise werden der Reaktor und die experimentellen Anordnungen durch reaktorphysikalische Simulationen abgebildet. Das Projekt schließt mit einer Bewertung des Konzeptes hinsichtlich der Zweckmäßigkeit zur Weiterbehandlung abgebrannter Brennelemente und aus Sicht der Reaktorsicherheit.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

AP1 Grundlagen der Reaktorphysik
 AP2 Grundlegende messtechnische Charakterisierung des AKR-2-Neutronenfeldes
 AP3 Aufbau einer Simulationsbasis für den AKR-2
 AP4 Pile-Oszillatormethode zur Messung von integralen Wirkungsquerschnitten
 AP5 Neutronentransmissionsmethode zur Messung von integralen Wirkungsquerschnitten
 AP6 Reaktorphysikalische Untersuchungen zu chloridbasiertem Brennstoff
 AP7 Abschlussbericht

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Vorlesung Reaktorphysikalische Aspekte, Einarbeitung AKR-2 + Experimente
- AP2:
 - Signalverarbeitung für Messung schneller Neutronen: Arbeit an Messsoftware (Kommunikation FPGA-Board, Batch-Messungen, integrierte Pulsauswertung);
 - Aktivierungsanalysen: Charakterisierung/Optimierung HPGe; automatisierte Auswertungen; Anwendung SAND-II; Simulation Selbstabschirmung mit FLUKA
 - H₂-gefüllte Zählrohre: Detektorcharakterisierung; Simulationen in Geant4
 - Stilbedektoren: Simulationen zu Response-Matrizen in FLUKA-Simulationen
 - Neutronen-Flugzeitmessung (TOF): Entfaltung in GRAVEL, McStas-Simulation
- AP3:
 - Vereinheitlichung von AKR-2-Monte-Carlo-Modellen in Serpent und OpenMC
 - Verifizierung von Geometrie und Materialien für AKR-2-Reaktormodellen
 - Entwicklung von Simulationen für Referenzexperimente: kritisches Experiment, räumliche Neutronenfluss-Verteilung, Steuerstabskennlinien
 - Validierung von Simulationen über Transmissionsmessungen an Kanal 7
 - Kritikalitätsstudien für Bibliotheken: ENDFVIII.0, JEFF3.3, ENDFVII.1 etc.
 - Untersuchung des Einflusses der Kanalbeladung (bspw. Acryl, Aluminiumstäbe) als Unterstützung der Messungen
- AP4:
 - Auslegung eines neuen Pile-Oszillator Instruments zur Trennung von spektralen Bereichen mit Hilfe von Simulation und Konstruktion
 - Routinen zur Datenauswertung und Unsicherheitsabschätzung auf Basis der CPSD-Methode implementiert und zur Validierung verwendet
 - Simulation Spektrum und Reaktionsraten in Kanal 1-2 für Experimentplanung
 - Arbeit an praktischer automatisierter Darstellung großer Gruppen integraler Wirkungsquerschnitte auf Basis von Nukleardatenbanken für simulierte Spektren
 - Weitere Betrachtungen zur Totzeit-Charakteristik der He-3 Zählrohre
- AP5:
 - Neutronentransmissionsmessungen an Kupfer
 - Erste Experimente zur Kombination von TOF und Transmission zur Bestimmung energieabhängiger thermischer Wechselwirkungsquerschnitte an Cu und Al
 - Arbeit an Methodendvalidierung TOF mit Transmission/Bragg-Streuung;
- AP6:
 - Teilnahme "MIMOSA Summer School on MSR" (8.-12.7.24 in Delft, NL),
 - Monte-Carlo-Rechnungen zu chloridbasiertem schnellen Salzschnmelzreaktor
 - Vorbetrachtungen zu Messungen mit Chlorhaltigen Proben

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1: Einbeziehung der Projekt-Ergebnisse in die Lehre (insb. AP2 und AP3)
- AP2: Messung schneller Neutronen, weitere Untersuchungen zur Selbstabschirmung; neuer Aktivierungs-Probenhalter, Einstieg Teilchendiskriminierung mit neuronalen Netzen, Untersuchung Einfluss epithermischer Neutronen auf Entfaltung
- AP3: Sensitivitätsuntersuchungen, zeitabhängige Simulationen, Untersuchung der Temperatureffekte mit OpenMC, weitere Neutronentransmissions-Simulationen
- AP4: Erneuerung Pile-Oszillator, Evaluierung Bootstrapping, Totzeit-Korrektur
- AP5: Weitere Experimente mit und ohne Kombination mit TOF
- AP6: Simulationen zu chlorhaltigem Brennstoff, Messungen zu chlorhaltigen Proben

5. Berichte, Veröffentlichungen

Knospe: „Bestimmung nuklearer Wechselwirkungsquerschnittsdaten am AKR-2“ (56. Kraftwerktechnisches Kolloquium, Dresden, 08.-09.10.2024)

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universität zu Köln		Förderkennzeichen: 02 NUK 080A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt 99MoBest: Produktion und Prozessierung 99Mo basierter Radiodiagnostika ohne spaltbares Material durch Beschleuniger-getriebene Neutronenquellen, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: NUK-BMBF		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.02.2026		Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 504.516,00 EUR		Projektleiter: Prof. Bernd Neumaier

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

In dem hier geplanten Verbundprojekt 99MoBest soll ein technologischer Ansatz entwickelt werden, welcher eine nachhaltige und kosteneffiziente Produktion von Mo-99 mit deutlich reduzierter Entstehung radioaktiver Abfallprodukte durch Erzeugung und Prozessierung sowie den Ausschluss spaltbarer Materialien ermöglicht. Hierzu sind in einer Projektlaufzeit von 3 Jahren Arbeiten zur Entwicklung von i) der benötigten leistungsfähigen Neutronenquelle zur Bestrahlung, ii) Vorgehensweisen zur sicheren Handhabung der bestrahlten Proben, iii) Methoden der effizienten radiochemischen Prozessierung für die klinische Nutzung, und iv) der hier relevanten Strahlenschutz- und Entsorgungsfragen vorgesehen.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Das Ziel des Teilprojekts ist die Bereitstellung von reinem Tc-99m zur Anwendung in der molekularen Bildgebung für die medizinische Diagnostik, wofür das hergestellte Mo-99-Mutterradionuklid hohen radiochemischen Anforderungen genügen muss. Die bestrahlten Mo-Proben sollen daher hinsichtlich ihrer Isotopenreinheit und spezifischer Aktivität analysiert und bewertet werden.

AP1.1.0 Aufbereitung von konventionellem $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$

AP1.1.1 Verfahrensentwicklung

AP1.1.2 Upscaling des Verfahrens

AP1.2.0 Herstellung von $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{TcO}_4^-$ für die medizinische Anwendung

AP1.2.1 Entwicklung des Verfahrens

AP1.2.2 Upscaling des Verfahrens

AP1.2.3 Batch-Experimente mit vor Ort hergestellten Tracern

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum wurden im AP 1.1.0, AP 1.1.1 & AP 1.1.2 weitere Mo-Proben am TRIGA-Reaktor in Mainz mit Neutronen bestrahlt. Auf Basis der Ergebnisse der Arbeiten im 1. HJ 2024 wurde das Trennverfahren und das Säulensystem für die weiteren Experimente dementsprechend angepasst. Eine Optimierung fand statt bei der Säulengröße, dem Elutionsvolumen und dem pH-Wert bei der Auflösung der Mo-Proben vor der Auftragung auf der Säule. In der Analyse dieser Experimente wurde in den Elutionsfraktionen eine geringe

Verunreinigung mit ^{99}Mo im unteren Prozentbereich nachgewiesen. Mögliche Nebenprodukte bei der Bestrahlung des Mo konnten nicht im Eluat nachgewiesen werden. In anderen Experimenten wurde die Löslichkeit von Mo-Folie in verschiedenen Lösungsmitteln untersucht; dies geschieht in enger Abstimmung mit den anderen Teilprojekten, da es die Frage der möglichen Umsetzung eines HBS-Quellentargets berührt. Die ersten Experimente zeigten vielversprechende Ergebnisse mit Wasserstoffperoxid. Eine anschließende Auftragung auf die Säule erwies sich allerdings als ungeeignet für das derzeitige Säulensystem. In Zusammenarbeit mit der Universitätsklinik Köln wurde ein Vergleich der Daten zu ^{99}Mo -Durchbruch, Elutionsvolumen und -dauer zwischen herkömmlichen im Alltag verwendeten $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Nuklidgeneratoren und den im Rahmen des 99MoBest-Projektes angepassten Systems durchgeführt. Eine Publikation dazu liegt im ersten Entwurf vor.

Im AP 1.2.0 / AP 1.2.1 wurden am JSW Babyzyklotron (Forschungszentrum Jülich, INM-5) Nb-Folien mit Protonen bestrahlt, um die Anregungsfunktionen der $^{93}\text{Nb}(p,n)^{93\text{m}}\text{Mo}$ - und $^{93}\text{Nb}(p,n)^{93\text{g}}\text{Mo}$ -Reaktion zu untersuchen. Für die Untersuchung des Grundzustands $^{93\text{g}}\text{Mo}$ ist eine radiochemische Abtrennung erforderlich, um $^{93\text{g}}\text{Mo}$ quantitativ mittels Liquid-Szintillation-Counting (LSC) zu messen. Hierfür wurde ein Trennungsgang erarbeitet, dessen Trennleistung mittels zugesetzter Tracernuklide, ^{95}Nb und ^{99}Mo , bestimmt werden soll. Aufgrund von Beschaffungsproblemen von trägerarmen ^{99}Mo konnte der Trennungsgang noch nicht experimentell durchgeführt werden. Die Messung der Anregungsfunktion der $^{93}\text{Nb}(p,n)^{93\text{m}}\text{Mo}$ -Reaktion ist abgeschlossen und eine Publikation wurde vorbereitet. Zudem wurden weitere alpha-Bestrahlungen am IBA Cyclone®30XP am (Forschungszentrum Jülich, INM-5) durchgeführt, um die $^{\text{nat}}\text{Zr}(\alpha,n)^{99}\text{Mo}$ -Reaktion zu untersuchen.

Der Zwischenstand der Arbeiten wurde in den AP 1.1.0, AP 1.1.1, AP 1.1.2, AP 1.2.0 und AP 1.2.1 wurde auf dem 4. Projekttreffen am 21. November 2024 im Forschungszentrum Jülich (INM-5) vorgestellt. Am 9. Juli 2024 fand ein reales und am 19. September ein virtuelles Doktorandentreffen statt, auf dem Ergebnisse ausgetauscht und diskutiert wurden und die gemeinsame Zusammenarbeit und Koordination des Projektes vertieft wurde.

4. Geplante Weiterarbeiten

Arbeiten zu AP 1.1.0/AP1.1.1 und AP 1.1.2: Weitere geplante Bestrahlungen am TRIGA-Reaktor in Mainz für radiochemische Aufarbeitungen. Untersuchungen zur möglichen Verbesserung der Mo-Adsorptionsfähigkeit auf dem Säulenmaterial zum einen mittels eines Vergleichs zwischen selbsthergestelltem Aluminiumoxid und dem bisherigen käuflich erworbenen Material und durch Zufügen von Ionenaustauscherharz als zusätzliche Schicht innerhalb der Säule. Weitere enge Zusammenarbeit und Austausch der Ergebnisse mit den anderen Doktoranden der anderen Teilprojekte zur technischen und strukturellen Optimierung des Systems. Veröffentlichung eines ersten Papers, welches einen Vergleich der Daten zwischen dem im Projekt modifizierten Generatorsystem und den generellen im Klinikalltag verwendeten Generatoren präsentiert und diskutiert.

Arbeiten zu AP 1.2.0 / AP 1.2.1: Sobald die Verfügbarkeit von trägerarmen ^{99}Mo gegeben ist, wird der Trennungsgang von Niob und $^{93\text{g}}\text{Mo}$ durchgeführt. Parallel werden alternative Methoden zur Bestimmung der Trennleistung gesucht. Geplant sind weitere Bestrahlungen zur Untersuchung der $^{\text{nat}}\text{Zr}(\alpha,n)^{99}\text{Mo}$ -Reaktion und Anpassung der Bestrahlungsparameter und Target-Eigenschaften.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Über die bisherigen Ergebnisse wurde auf folgenden Konferenzen berichtet: 19. International Workshop on Targetry and Target Chemistry (WTTC19), Heidelberg (Vortrag); International Conference on Nuclear and Radiochemistry (NRC10), Brighton, UK (Poster); Tagung der Fachgruppe Nuklearchemie der Gesellschaft Deutscher Chemiker, Karlsruhe (Zwei Vorträge)

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: FH Aachen University of Applied Sciences		Förderkennzeichen: 02 NUK 080B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt 99MoBest : Produktion und Prozessierung 99Mo basierter Radiodiagnostika ohne spaltbares Material durch Beschleuniger-getriebene Neutronenquellen, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung BMBF		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.03.2026	Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024	
Gesamtkosten des Vorhabens: 585.884,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Christoph Langer	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Nuklearmedizinische Diagnostik wird täglich in den Krankenhäusern und Diagnosepraxen weltweit routinemäßig durchgeführt. Ein unverzichtbares Produkt ist hier das Radionuklid ⁹⁹Mo. Die Erzeugung und Zurverfügungstellung von ⁹⁹Mo findet derzeit weltweit ausschließlich in Nuklearreaktoren statt. Die radiochemische Verarbeitung und Aufbereitung sind aufwendig und mit der Entstehung großer Mengen radioaktiven Abfalls verbunden. Die Vermeidung und Reduktion von radioaktivem Abfall bei der Herstellung und Handhabung medizinischer Radioisotope bleibt daher eine zentrale Aufgabe und Herausforderung.

Beschleuniger-basierte Neutronenstrahlungsquellen mit dem Ziel der Nutzung dieser Technologie für die Erzeugung von Radiodiagnostika und Radiotheranostika bieten eine Möglichkeit, diese Aufgabe zu bewältigen. Das hier geplante Verbundprojekt **99MoBest** zielt auf die Entwicklung eines innovativen Konzepts zur nachhaltigen und kosteneffizienten Erzeugung und Nutzung von ⁹⁹Mo basierten Radiodiagnostika ohne spaltbares Material und unter möglichst geringer Entstehung von radioaktiven Abfallprodukten.

Die für diese Aufgabe notwendigen Vorhabensziele sind in drei Teilprojekte aufgeschlüsselt:

- Optimierung der Verfahren zur Generierung ⁹⁹Mo basierter Radiodiagnostika, sowie deren Prozessierung und Verwendung in der klinischen Nutzung.
- Ermittlung der für das neue Verfahren zur ⁹⁹Mo Produktion relevanten Strahlenschutz- und Entsorgungsfragen.
- Entwicklung der Neutronentargettechnologie mit möglichst hohen Neutronenflussdichten zur Bestrahlung bei reduzierter Strahlendosis und sicheren Handhabung sowie Verarbeitung damit bestrahlter Mo-Proben.

Förderkennzeichen: **02 NUK 080B**

Zusammenarbeit mit Prof. Neumaier, Uni Köln, und Prof. Walther, Uni Hannover als Verbundprojekt.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Im Teilprojekt-1 (Leitung: Prof. Dr. C. Langer) soll das Target, welches zur Herstellung des Neutronenflusses benötigt wird, entwickelt und zu Teilen auch schon getestet werden. Zunächst werden dabei detaillierte Simulationen (in MCNP und in einem vergleichenden Code) des Targets und der Reaktionen durchgeführt. Besonders relevant sind bestimmte Betriebsparameter wie Temperatur, Kühlung, Beständigkeit, Neutronenschäden und generell Neutronenausbeute. Es stellt sich im Besonderen die Aufgabe, wie die sehr hohe dauerhaft

benötigte Leistung auf dem Target gehalten werden kann, ohne dieses zu zerstören oder das Neutronenfeld zu verändern. Im nächsten Schritt bedarf es der Entwicklung einer Target-Moderator-Reflektor Einheit, um das Neutronenfeld primär im epithermischen-thermischen Bereich ins Gleichgewicht zu bringen; auch dies soll zunächst mit detaillierten Simulationen erfolgen. Im nächsten Schritt sollen Prototypen des Targets und des Systems gebaut werden. Dazu soll es dezidierte Strahlzeitperioden geben. Hierbei wird dann auch Mo bestrahlt werden, um die Methode, zumindest bei geringeren Strahlströmen, zu testen. Dies geschieht in Kombination mit dem TP-2.

Im Teilprojekt-2 (Leitung: Prof. Dr. M. Butzek) wird es um das automatisierte Handling der bestrahlten Molybdän-Probe im Targetaufbau gehen. Hier stellen sich u.a. Fragen nach passender Kühlung (z.B. Gaskühlung), automatisierter Umgang mit der hochradioaktiven Probe innerhalb und außerhalb des Targetaufbaus, entsprechenden Steuerelementen und weiteres. Dies soll im ersten Schritt interaktiv mit entsprechender Ingenieur-Software entworfen und im virtuellen Raum auch getestet werden. Dazu ist zunächst eine Recherche über die am Markt verfügbare Software und die Prüfung der Eignung für den angedachten Anwendungsfall nötig. Der Bau eines ersten Prototyps soll aufgrund der Simulationen erwogen werden. Zumindest aber können anhand von Rapid Prototypen Modellen ein Teil der kritischen Handhabungsvorgänge verifiziert werden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- TP1: Finalisierung des Targetdesigns, wichtige Schnittstellendefinition mit den anderen Teilprojekten durch zur Verfügungstellung der standardisierten Simulationsergebnisse
- TP1: Evaluation der Aktivität der Mo-Folien, die um das Target platziert werden
- TP1: Manuskript finalisiert und eingereicht: Vergleich von Simulationen/Messungen des Neutronenfelds. Planung von Bestrahlungen am INM-5 Zyklotron für Messungen bzgl. Target und Neutronenfeld
- TP2: Einarbeitung Doktorand; Arbeitspaketbesprechung mit den anderen Doktoranden
- TP2: Recherche der am Markt verfügbaren Softwarelösungen für die Virtualisierung der Handhabung. Insbesondere Kompatibilität mit bestehenden 3D CAD und SPS Umgebungen und Besuch einer Messe und Diskussion mit Firmen zur Festlegung der Virtualisierungssoftware
- TP2: Erste Konzeptüberlegungen zur Gestaltung der Bestrahlungsprobe mit Hinblick auf die weitere chemische Prozessierung. Beginn der Klärung der ingenieurtechnischen Grundbedingungen für die Bestrahlung und die Handhabung der Probe. Hier insbesondere die Notwendigkeit der aktiven Kühlung.

4. Geplante Weiterarbeiten

- Finalisierung des TMR Designs gemeinsam mit allen Doktoranden
- Bestellungen der Prototyp-Einzelteile in Q1 2025 – erste Anfertigungen
- Software-Architektur in TP-2 definieren und Bestellung des Systems
- Mo Folienbestrahlung in TP1&TP2 am INM-5 in Q1-2 2025
- Ermittlung der Wärmedepositionen und Selbstabschirmung im Mo-Target im Strahlbetrieb und nach Strahlabschaltung (Nachzerfallswärme) um Handhabungskonzept weiter zu konkretisieren → Tests mit Neutronenquelle / INM-5
- Auswahl und Beschaffung der Virtualisierungssoftware sowie Einarbeitung

5. Berichte, Veröffentlichungen

Benchmarking of the PHITS simulation code using neutron activation experiments for reliable calculations of neutron fields, Manuskript im Dezember '24 eingereicht (akzeptiert im Jan 25).

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Leibniz Universität Hannover, Institut für Radioökologie und Strahlenschutz		Förderkennzeichen: 02 NUK 080C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt 99MoBest: Produktion und Prozessierung 99Mo basierter Radiodiagnostika ohne spaltbares Material durch Beschleuniger-getriebene Neutronenquellen, Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Entsorgung: Förderkonzept 2021-2025, Nukleare Sicherheitsforschung: Förderkonzept Grundlagenforschung Energie 2020+		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.2.2026		Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 304.996,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Clemens Walther

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Nuklearmedizinische Diagnostik wird täglich in den Krankenhäusern und Diagnosepraxen weltweit routinemäßig durchgeführt. Ein unverzichtbares Produkt ist hier das Radionuklid 99Mo. Die Erzeugung und Zurverfügungstellung von 99Mo findet derzeit weltweit ausschließlich in Nuklearreaktoren statt. Die radiochemische Verarbeitung und Aufbereitung sind aufwendig und mit der Entstehung großer Mengen radioaktiven Abfalls verbunden. Die Vermeidung und Reduktion von radioaktivem Abfall bei der Herstellung und Handhabung medizinischer Radioisotope bleibt daher eine zentrale Aufgabe und Herausforderung. Beschleuniger-basierte Neutronenstrahlungsquellen mit dem Ziel der Nutzung dieser Technologie für die Erzeugung von Radiodiagnostika und Radiotheranostika bieten eine Möglichkeit, diese Aufgabe zu bewältigen.

Das hier geplante Verbundprojekt 99Mo Best zielt auf die Entwicklung eines innovativen Konzepts zur nachhaltigen und kosteneffizienten Erzeugung und Nutzung von 99Mo basierten Radiodiagnostika ohne spaltbares Material und unter möglichst geringer Entstehung von radioaktiven Abfallprodukten.

Die für diese Aufgabe notwendigen Vorhabensziele sind in drei Teilprojekte aufgeschlüsselt:

- Optimierung der Verfahren zur Generierung 99Mo basierter Radiodiagnostika, sowie deren Prozessierung und Verwendung in der klinischen Nutzung.
- Ermittlung der für das neue Verfahren zur 99Mo Produktion relevanten Strahlenschutz- und Entsorgungsfragen.
- Entwicklung der Neutronentargettechnologie mit möglichst hohen Neutronenflussdichten zur Bestrahlung bei reduzierter Strahlendosis und sicheren Handhabung sowie Verarbeitung damit bestrahlter Mo-Proben.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Es sollen Strahlentransportrechnungen durchgeführt werden, um die auftretenden Ortsdosisleistungen während des Betriebs bestimmen zu können. Dies soll bei Vorliegen von Messungen zu den auftretenden

Neutronenfeldern mehrfach validiert werden. Hierzu ist eine Einarbeitung in Software zu Strahlentransportrechnungen und eine Identifizierung der am besten geeigneten Code vorgesehen. Sollte MCNP hierfür nicht ausreichend sein, ist ein alternativer Code zu erproben.

Basierend auf Strahlentransportrechnungen außerhalb des Targets und Wechselwirkung mit Strukturmaterialien soll auch eine Abschätzung der in letzteren zu erwartenden Aktivierungen und daraus folgenden Ortsdosisleistungen berechnet werden. Dies ist sowohl

beim kurzfristigen Abschalten der Anlage, wenn diese betreten werden muss, insbesondere aber auch für den Rückbau nach Beendigung des Betriebs von Bedeutung.

Schon in der Planungsphase soll, wenn möglich, durch Verwendung geeigneter Materialien die Menge später anfallender radioaktiver Abfälle minimiert werden. Ein besonderes Augenmerk wird auf die Erzeugung langlebiger Nuklide im Bulk der Materialien gelegt, die durch eine oberflächliche Dekontamination nicht beseitigt werden können und eine spätere Freigabe des Materials eventuell unmöglich machen. Schließlich erfolgt, wenn möglich, ein Vergleich mit Bedingungen der Produktion in Reaktoren hinsichtlich Effizienz und Strahlenschutz.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Das Modell wurde weiterentwickelt, um aktuelle Fortschritte im TMR unter Einbeziehung von vier Molybdänplatten zu berücksichtigen. Besonders die Komplexität der Abschirmung wurde dabei erhöht. Wir haben ein Schichtmodell entwickelt, das abwechselnde Schichten aus Blei und Polyethylen verwendet, um die Abschirmungsdicke zu reduzieren, während das Abschirmpotenzial erhalten bleibt. Unser Augenmerk lag insbesondere auf den Aktivierungsprodukten. Hierfür wurde ebenfalls an einem FLUKA Workshop am CERN teilgenommen, welcher umfassende Erweiterungen und Verbesserungen des Modells in Hinsicht auf die Strahlenschutzaspekte, wie bestimmte Monte-Carlo Techniken zur Optimierung der Simulationsstatistik, liefern konnte. Das Ziel des letzten Halbjahres, die Untersuchung isotopischer und chemischer Verunreinigungen in "realen" Materialien, konnte erfolgreich umgesetzt werden. Es zeigte sich, dass diese Verunreinigungen nur einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Ergebnisse haben. Entsprechend der aktuellen Modellversion wurden vorläufige Listen der Aktivierungsprodukte in Bestrahlungs- und Strukturmaterialien erstellt und mit anderen Teilprojekten zur Berücksichtigung in ihren Arbeiten geteilt. Nach einem Bestrahlungszyklus lagen die höchsten Konzentrationen an Aktivierungsprodukten in der Tantal-Platte, dem Reflektor des TMR und den Molybdänplatten. Da die Materialien für Tantal- und Molybdänplatten nicht austauschbar sind, muss eine geeignete Entsorgungsstrategie erarbeitet werden, bei dem Reflektor ist noch eine Materialauswahl möglich. Die Aktivierungsprodukte in den Molybdänplatten machen allerdings bei der chemischen Weiterverarbeitung keine Probleme für die Abtrennung des Molybdäns.

4. Geplante Weiterarbeiten

Zukünftig soll das aktuelle Modell eng mit Teilprojekt 2 abgestimmt werden, um das geeignete Material für den Reflektor des TMR zu wählen und eine möglichst geringe Aktivierung sicherzustellen. Ein weiterer Schwerpunkt liegt auf der Abschätzung der Lebensdauer der verschiedenen Komponenten des Aufbaus. Bisher wurde nur ein Bestrahlungszyklus betrachtet, jedoch wird bei mehrfacher oder längerer Bestrahlung eine signifikant höhere Aktivierung erreicht. Für die primären Bauteile gibt es bereits Schätzungen. So müssen die Molybdänplatten nach jedem Bestrahlungszyklus ausgetauscht werden, wohingegen die Lebensdauer der Tantalplatte auf ein Jahr bzw. 52 Bestrahlungszyklen geschätzt wird. Nun soll auch die Lebensdauer anderer Teile des Bestrahlungsaufbaus eingeschätzt werden. Insbesondere müssen dafür die Energiefreisetzung und die Bestrahlungsschaden in den Materialien genauer untersucht werden. Des Weiteren sollen die Modellierungsergebnisse in das FLUKA-Hilfsprogramm „ActiWiz Creator“ integriert werden, um die Anzahl zeitaufwendiger Simulationen bei der Untersuchung der Aktivierung verschiedener Materialien zu reduzieren.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine

Zuwendungsempfänger: GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH Planckstraße 1, 64291 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 081A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ESTRANGE: Gehirn-Assembloide als Modell zur Untersuchung von strahleninduzierten neuropsychologischen Erkrankungen; Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Stilllegung/ Rückbau kerntechnischer Anlagen - Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.02.2026		Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 328.750,00EUR		Projektleiter: Dr. Insa S. Schroeder

1. Vorhabenziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Die Exposition mit ionisierender Strahlung ist mit weitreichenden negativen neurologischen Wirkungen verbunden. Dazu zählen neben kognitiven Beeinträchtigungen nachweislich neuropsychologische Störungen, die durch eine gestörte funktionale Konnektivität von Gehirnregionen gekennzeichnet sind und die Leistung im beruflichen, sozialen und alltäglichen Leben und damit den Grad an Teilhabe und Lebensqualität bestimmen und einschränken. Der Bedarf für die Entwicklung geeigneter Präventions- und Behandlungsmaßnahmen ist gerade aufgrund der steigenden Zahl von Patienten, die einer strahlenbasierten Diagnostik und/oder Strahlentherapie ausgesetzt sind, größer denn je. Um die zugrundeliegenden Mechanismen der strahleninduzierten neuropsychologischen und neurokognitiven Erkrankungen zu verstehen, bedarf es allerdings noch umfassender Grundlagenforschung und geeigneter In-Vitro-Modelle. Die Entwicklung eines physiologischen humanen Modellsystems, das die gestörte Konnektivität und Funktion zwischen Hirnregionen bei neuropsychologischen und neurokognitiven Störungen nachbilden kann, ist daher zwingend erforderlich und soll in ESTRANGE zum ersten Mal etabliert werden. Dafür werden aus human, induziert pluripotenten Stammzellen (hiPSZ) generierte präfrontale und hippocampale Organoiden zu sogenannten „Assembloiden“ fusioniert. Strahleninduzierte Veränderungen von neuronalen Netzwerken sollen in den Assembloiden auf morphologischer und molekularer Ebene untersucht und geeignete radioprotektive Substanzen identifiziert und getestet werden. Ein solches Modell liefert wichtige Grundlagen für die Strahlenbiologie und die Neuropsychologie und findet somit eine zu erwartende breite Anwendung.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Das Verbundvorhaben beinhaltet die folgenden Arbeitspakete (Teilprojekte):

AP1: Herstellung und Charakterisierung Gehirnregion-spezifischer Organoiden (Präfrontaler Kortex und Hippocampus), Herstellung von präfrontal-hippocampalen Assembloiden zur molekularen Analyse der Neurokonnektivität, Strahlenexposition von Organoiden und Assembloiden und Testungen neuroprotektiver Substanzen zur Prävention von strahleninduzierten neuropsychologischen und neurokognitiven Störungen am Beispiel von Flavonoiden (GSI Helmholtzzentrum, Dr. Insa S. Schroeder).

AP2: Charakterisierungen des Konnektoms der präfrontalen und hippocampalen Organoiden und Assembloide vor und nach Strahlenexposition und Untersuchung des Effekts von radioprotektiven Substanzen durch 3D-Bildgebung, elektrophysiologische Charakterisierungen der Organoiden und Assembloide und algorithmische Analysen der Konnektivität (Technische Hochschule Aschaffenburg, THAB, Dr. Margot Mayer).

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse (AP1)

Im zweiten Halbjahr 2024 wurde an der Herstellung einer induzierten pluripotenten Stammzelllinie (iPSZ-Linie) weitergearbeitet, die stabil das Grün-fluoreszierende Protein, GFP, exprimiert. Diese Stammzellen werden im weiteren Verlauf des Projekts verwendet, um entweder hippocampale oder präfrontale Organoiden zu generieren und mit dem jeweiligen GFP-negativen Organoid-Gegenpart zu Assembloiden zu fusionieren. Die benötigten GFP-iPSZ wurden mittels der zusätzlich zum EGFP-Gen übertragenen Antibiotika-Resistenz selektiert, um anschließend daraus klonale Linien zu gewinnen. Es stellte sich heraus, dass für die Etablierung der in Kolonien wachsenden, empfindlichen Stammzellen mit GFP-Markierung Mediensupplemente wie CloneR™ benötigt werden. Die erfolgreiche Etablierung erster GFP-iPSZ zeigt sich in ihrer Eignung zur Herstellung zerebraler Organoiden. Experimente hierzu zeigen GFP-positive Neurone in den Organoiden, am Nachweis von GFP-positiven Astrozyten wird aufgrund der zeitaufwendigen Differenzierung aktuell noch gearbeitet.

Das Protokoll zur Visualisierung von Synapsen in zerebralen Organoiden mittels immunocytochemischen Färbungen und Quantifizierung mit qPCR konnte in einem Bestrahlungsversuch mit Röntgenstrahlen angewandt werden. Hier zeigte sich 10 Tage nach einer einmaligen Bestrahlung mit 15 Gy Röntgen (250 kV, 16 mA, 2Gy/min) eine Erhöhung sowohl der prä- als auch der postsynaptischen Marker, während dieser Effekt 25 Tage nach Bestrahlung nicht mehr beobachtbar war. Diese Veränderungen sollen noch verifiziert und mit MEA- und Kalzium-Messungen der neuronalen Aktivität verglichen/untermauert werden.

Bezüglich der Differenzierung von iPSZ in präfrontale Kortex-Organoiden wurde die Liste der für die Differenzierung relevanten Differenzierungsfaktoren um FGF-17 erweitert. Dies wirkt ähnlich wie FGF-8, wird aber später exprimiert. Ein Vergleich zwischen der Verwendung von FGF-8 und FGF-17 soll zeigen, welcher der Faktoren die Entwicklung von Identitäten des präfrontalen Kortex/Telencephalon besser stützt. Dies ist von Relevanz, da zumindest FGF-8 auch die Entwicklung der Mittelhirn- und Kleinhirn-Grenzregion (Mesencephalon/Metencephalon) reguliert.

Für die Generierung hippocampaler Organoiden wurden vergleichende Protokollstudien ausgewertet und ein erfolgsversprechendes Protokoll identifiziert, das sowohl Identitäten hippocampaler Vorläuferzellen als auch Zellen mit Markern der spezifischen Hippocampus-Regionen CA1 und CA3 generiert.

Für die funktionale Analyse mittels Kalzium- und MEA-Messungen wurden weiterhin Organoiden und Organoidschnitte für die Technische Hochschule Aschaffenburg bereitgestellt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Nach der Vorauswahl der Protokolle für die Gehirnregion-spezifischen Organoiden sollen die besten Kandidaten in biologisch relevanten Wiederholungen voneinander abgegrenzt und klassifiziert werden, während das Zusammenfügen der Organoiden zu Assembloiden im gleichen Medium vorbereitet wird.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Daniela Di Giovanni, Detection and Visualisation of Synapses within Brain Organoids, Masterarbeit TU Darmstadt/Universität Neapel Federico II (ERASMUS)

Jennifer Krepel, Identifying the missing model: Generation of human hippocampal organoids, Bachelorarbeit, Fachbereich Biowissenschaften, Goethe-Universität Frankfurt a.M.

Zuwendungsempfänger: Technische Hochschule Aschaffenburg Würzburger Straße 45, 63743 Aschaffenburg		Förderkennzeichen: 02 NUK 081B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ESTRANGE: Gehirn-Assembloide als Modell zur Untersuchung von strahleninduzierten neuropsychologischen Erkrankungen; Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Stilllegung/ Rückbau kerntechnischer Anlagen - Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.02.2026		Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 548.464,00EUR		Projektleiter: Dr. Margot Mayer

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Die Exposition mit ionisierender Strahlung ist mit weitreichenden negativen neurologischen Wirkungen verbunden. Dazu zählen neben kognitiven Beeinträchtigungen nachweislich neuropsychologische Störungen, die durch eine gestörte funktionale Konnektivität von Gehirnregionen gekennzeichnet sind und die Leistung im beruflichen, sozialen und alltäglichen Leben und damit den Grad an Teilhabe und Lebensqualität bestimmen und einschränken. Der Bedarf für die Entwicklung geeigneter Präventions- und Behandlungsmaßnahmen ist gerade aufgrund der steigenden Zahl von Patienten, die einer strahlenbasierten Diagnostik und/oder Strahlentherapie ausgesetzt sind, größer denn je. Um die zugrundeliegenden Mechanismen der strahleninduzierten neuropsychologischen und neurokognitiven Erkrankungen zu verstehen, bedarf es allerdings noch umfassender Grundlagenforschung und geeigneter In-Vitro-Modelle. Die Entwicklung eines physiologischen humanen Modellsystems, das die gestörte Konnektivität und Funktion zwischen Hirnregionen bei neuropsychologischen und neurokognitiven Störungen nachbilden kann, ist daher zwingend erforderlich und soll in ESTRANGE zum ersten Mal etabliert werden. Dafür werden aus human, induziert pluripotenten Stammzellen (hiPSZ) generierte präfrontale und hippocampale Organoide zu sogenannten „Assembloiden“ fusioniert. Strahleninduzierte Veränderungen von neuronalen Netzwerken sollen in den Assembloiden auf morphologischer und molekularer Ebene untersucht und geeignete radioprotektive Substanzen identifiziert und getestet werden. Ein solches Modell liefert wichtige Grundlagen für die Strahlenbiologie und die Neuropsychologie und findet somit eine zu erwartende breite Anwendung.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Das Verbundvorhaben beinhaltet die folgenden Arbeitspakete (Teilprojekte):

AP1: Herstellung und Charakterisierung Gehirnregion-spezifischer Organoide (Präfrontaler Kortex und Hippocampus), Herstellung von präfrontal-hippocampalen Assembloiden zur molekularen Analyse der Neurokonnektivität, Strahlenexposition von Organoiden und Assembloiden und Testungen neuroprotektiver Substanzen zur Prävention von strahleninduzierten neuropsychologischen und neurokognitiven Störungen am Beispiel von Flavonoiden (GSI Helmholtzzentrum, Dr. Insa S. Schroeder).

AP2: Charakterisierungen des Konnektoms der präfrontalen und hippocampalen Organoide und Assembloide vor und nach Strahlenexposition und Untersuchung des Effekts von radioprotektiven Substanzen durch 3D-Bildgebung, elektrophysiologische Charakterisierungen der Organoide und Assembloide und algorithmische Analysen der Konnektivität (Technische Hochschule Aschaffenburg, Dr. Margot Mayer).

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse (AP2)

Im Berichtszeitraum wurden die funktionalen Analysen an Schnitten zerebraler Organoide (hOLS, bereitgestellt von der GSI) mit dem Multiwell-MEA System (Axion, Biosystems) fortgeführt. Ergebnisse vom Projektpartner der GSI sowie Studien aus der Literatur (Marton et al., 2019) zeigen, dass der prozentuale Anteil an Astrozyten in den hOLS mit fortlaufender Kultivierungsdauer ansteigt. Auch wenn Astrozyten eine wichtige Rolle in der Bildung und der Funktionalität neuronaler Netzwerke einnehmen, kann ein zu hoher Anteil eine dämpfende Wirkung auf die elektrische Aktivität haben (Genocchi et al., 2024). Um ein geeignetes Alter der hOLS für MEA Messungen zu identifizieren wurde die Aktivität von 60 und 100 Tage alten Schnitten mit den Multiwell-MEA Platten aufgezeichnet und verglichen. Dabei zeigte sich eine deutlich geringere Netzwerkaktivität bei den Schnitten im Alter von 100 Tagen gegenüber den 60 Tage alten Kulturen. Weitere Experimente werden daher bevorzugt mit 60 Tage alten Schnitten durchgeführt.

In einem ersten Versuch wurde die neuronale Aktivität von hOLS-Schnitten mit dem Multiwell-MEA System aufgezeichnet, die zuvor mit 15 Gy Röntgenstrahlung exponiert wurden. Die Analyse der generierten Daten sowie der Vergleich mit entsprechenden Kontrollkulturen wird derzeit durchgeführt.

Der Einsatz von mikrostrukturierten Plattformen zur kontrollierbaren und reproduzierbaren Untersuchung von Zellkulturen, sogenannte Organ-on-a-Chips, wurde auf Standard MEA-Chips übertragen. Dazu wurde eine reversible Methode entwickelt, um die mittels Softlithografie hergestellten Mikrokanal-Strukturen ortsgenau auf den Mikroelektroden zu platzieren. Dadurch wird die gezielte Eingrenzung und Untersuchung der Organoide in Hinblick auf die funktionale Konnektivität für MEA Messungen ermöglicht.

Die Arbeiten am Lichtblatt-Mikroskop wurden fortgeführt. Es wurden erfolgreich erste 4D Calcium Imaging Aufnahmen von neuronalen Zellkulturen mithilfe des Lichtblattmikroskops erzeugt. Aufgrund der deutlich schnelleren Verfügbarkeit dienen Neurosphären vorläufig als Ersatzmodell, welche teils zu größeren zusammenhängenden Gruppen fusioniert wurden. Diese weisen gegenüber den Organoiden ein insgesamt geringeres Volumen auf, besitzen jedoch eine ähnlich Zelldichte. Dabei konnte die neuronale Aktivität im oberflächlichen Bereich der Sphären aufgezeichnet werden. Darüber hinaus war eine synchrone Netzwerkaktivität in den fusionierten Sphären deutlich erkennbar. Ein Workflow zur Segmentierung und Auswertung der dreidimensionalen Zeitreihen wird derzeit erarbeitet.

Die im Projekt geplanten Arbeiten wurden am 29.11.2024 im Rahmen eines Status-Meetings präsentiert. Des Weiteren wurden und werden die erzielten Ergebnisse in zweiwöchentlich stattfindenden Meetings mit dem Projektpartner besprochen und die geplanten Weiterarbeiten diskutiert.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im nächsten Halbjahr werden die Arbeiten zur funktionalen und morphologischen Analyse der hOLS-Schnitte fortgeführt. Hierbei soll verstärkt der Einfluss einer Exposition mit Röntgenstrahlung untersucht werden.

Des Weiteren wird der auf CalmAn basierende Bildverarbeitungsprozess, bei dem neuronale Strukturen in Calcium Imaging Aufnahmen segmentiert werden, weiterentwickelt. Die nachfolgende Analyse der Netzwerkeigenschaften – auf Basis der zuvor segmentierten Regionen – soll durch graphentheoretische Ansätze umgesetzt werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Lea San, *Moderne Methoden der Bildverarbeitung zur semi-automatisierten Analyse morphologischer Merkmale in dreidimensionalen, neuronalen Netzwerken*, **Bachelorarbeit**, TH Aschaffenburg, 2024

Ramón Hohm, *Additive Fertigung von Mikrostrukturen für Anwendungen im Life Science Bereich*, **Bachelorarbeit**, TH Aschaffenburg, 2024

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universitätsmedizin Essen Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie Bereich Experimentelle Strahlenbiologie Prof. Dr. phil. nat. G. Iliakis		Förderkennzeichen: 02 NUK 082A
Vorhabensbezeichnung: OLCIR: Optimierung der Lungenkrebstherapie mit ionisierenden Strahlen, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm:		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.02.2027		Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.224.454,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. phil. nat. G. Iliakis

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

1.1 UME1: Untersuchung der DSB Reparaturwegebalance in Lungenkrebszellen mit unterschiedlichen Strahlenempfindlichkeiten. Koordination mit Checkpoints.

1.2 UME2: Bestimmung von Angriffspunkten zu Erzeugung synthetischer Letalität in Krebszellen mit defizienter DNA Schadensantwort.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

2.1 UME1: Verbindungen zwischen genomischer Instabilität und fehlerhafter DSB-Reparaturweg-Aktivität werden in Lungenkrebszelllinien untersucht. Verschiedene Reparaturpathways (NHEJ, HR, alt-EJ, SSA) werden in Abhängigkeit vom Zellzyklus analysiert. Die Strahlenempfindlichkeit von Zellen mit aktiviertem RAS wird in Kombination mit ausgewählten RAS Inhibitoren charakterisiert. Zusammenhänge zwischen RAS Aktivität und HR Regulation werden untersucht.

2. UME2: Die Strahlenempfindlichkeit bereits etablierter Lungenkrebszelllinien wird unter verschiedenen Wachstums- und Kulturbedingungen (Einzelzelle, Plaquemonolayer, Spheroïd) auf Einzelfraktions- und fraktionierte Bestrahlung untersucht. Replikationsstressanzeigen werden etabliert, sowie deren Effekt auf die DSB Reparatur und die Aktivierung der Immunantwort. Ein ex-vivo Tumormodell mit Explantatkulturen wird direkt von Lungenkrebspatienten entwickelt. Alternativ wird ein "liquid Biopsie Modell" (Plasma, Serum, Exosomen) entwickelt und im Verlauf der Therapie auf mögliche Änderungen von Tumor assoziierten DNA- und RNA-Proben analysiert.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

3.1 UME1: Im angegebenen Zeitraum wurde die Rolle der DNA-Endresektion nach Bestrahlung in den Zelllinien H1299, H460, H596, H23 und H820 untersucht. Es kam quantitative bildbasierte Zytometrie (QIBC) zum Nachweis von RPA70 zum Einsatz. Alternativ wurde die Endresektion auch durch Durchflusszytometrie analysiert. Unsere Ergebnisse zeigen eine effiziente Endresektion in H1299 und H460, wohingegen sie in H23 und H820 beeinträchtigt ist. Bei H596 wird die Endresektion erst bei Dosen ab 8 Gy aktiv. Diese Ergebnisse korrelieren mit der Unterdrückung der HR in H596, H23 und H820. Der Einfluss von IR auf die genomische Instabilität in H1299 und H460 Zelllinien wurde ebenfalls untersucht. Wir fanden heraus, dass die Bestrahlung mit 1 Gy zu einem Anstieg der Inzidenz struktureller Chromosomenanomalien (SCAs) führt. Die Werte erreichten 24 Stunden nach der Bestrahlung etwa 100 (H1299), bzw. 60 (H460) SCAs pro 100 Metaphasen. Die Anzahl der SCAs weist im Gegensatz zu H23 und H820 auf eine geringere Beteiligung fehlerhafter DSB-Reparaturmechanismen hin. Wir untersuchten auch den Beitrag von c-NHEJ zur Reparatur von DSBs nach Bestrahlung. Die Hemmung von DNA-PKcs führte zu einem dramatischen Anstieg der Strahlenempfindlichkeit in allen fünf Zelllinien, was auf eine dominierende Rolle von c-NHEJ hinweist. Die Puls-Feld-Gelelektrophorese Daten bestätigen eine normale c-NHEJ-Aktivität in H1299, H460 und H23 nach Exposition mit hohen IR-Dosen.

3.2 UME2: Unsere bisherigen Untersuchungen zeigten, dass HDAC6 Inhibitoren (HDACi) die Strahlenempfindlichkeit von nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomlinien (NSCLC) mit mutiertem LKB1/STK11-Gen gegenüber denen mit wild-typ (wt) Status selektiv steigert. Im angegebenen Zeitraum wurde nach möglichen molekularen Mechanismen gesucht. Es wurde der Einfluss der Behandlung von IR und HDAC6 Inhibitoren auf die Zellzyklusprogression und DSB-Reparatur analysiert. Vorläufige Daten deuten auf eine Verzögerung der G₂/M Progression nach alleiniger Behandlung mit HDAC6i in Zellen mit einem mutierten LKB1 Status, nicht aber in wt Zellen. Bestrahlung verstärkt den Effekt auf die G₂/M Blockade durch HDAC6i. Um die Effizienz der DSB-Reparatur zu untersuchen, wurde die Bildung von γ H2AX- und 53BP1-Foci analysiert. LKB1-mutierte A549-Zellen zeigten eine signifikante Verringerung der durch IR induzierten γ H2AX- und 53BP1-Foci nach kombinierter Behandlung mit HDACi, was auf eine beeinträchtigte DSB-Reparatur hindeutet. Im Gegensatz dazu wies die H1299 Zelllinie mit einem wild-typ LKB1 H1299 keine signifikanten Veränderungen bei der Foci-Bildung auf. Diese Ergebnisse deuten auf eine gestörte DNA-Schadenserkennung in LKB1-defizienten Zellen unter HDAC6-Inhibition hin.

4. Geplante Weiterarbeiten

4.1 UME1: Wir bleiben bei der zeitlichen Verteilung der Weiterarbeiten wie in den Tabellen eins und zwei des Hauptantrages aufgelistet sind.

4.2 UME2: Die Charakterisierung von NSCLC-Zelllinien mit und ohne LKB1-Mutation hinsichtlich der Zellzyklusprogression und DNA-Reparatur wird fortgeführt. Zudem werden die zellzyklusabhängige Reparatur von DSBs, sowie der Einfluss der kombinierten Behandlung auf die Expression von Expression von DDR-Proteinen und Apoptose untersucht.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine. Einige in Vorbereitung

Zuwendungsempfänger: Goethe-Universität Frankfurt am Main - FB16 Medizin und Klinikum - Zentrum für Radiologie - Klinik für Strahlentherapie und Onkologie		Förderkennzeichen: 02 NUK 082B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt OLCIR: Optimierung der Lungenkrebstherapie mit ionisierenden Strahlen; Teilprojekt B		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.02.2027		Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens (Teilprojekt B): 336.821,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Franz Rödel

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das OLCIR Konsortium umfasst vier Forschungsgruppen aus drei Institutionen mit hoher Expertise in ihren Spezialgebieten der Strahlenforschung. OLCIR konzentriert sich auf die zelluläre Antwort auf durch ionisierende Strahlung (IR) induzierte DNA Doppelstrangbrüche (DSBs). Die grundlegende Hypothese ist, dass genetische Veränderungen, die die DNA-Reparatur und damit die Reaktion eines Individuums oder eines Tumors auf die Strahlentherapie beeinflussen, identifiziert werden müssen. Ein Schwerpunkt liegt hierbei auf der Rolle der Prozessierung von DSBs und der dadurch initiierten DNA-Schadensantwort (DDR) in der Strahlenempfindlichkeit von Tumorzellen. Speziell soll im Teilprojekt B die Zielstruktur-Relevanz von Survivin, das im Tumorgewebe stark überexprimiert ist und durch Interaktionen mit DNA-PKcs die DSB-Reparatur reguliert, untersucht und eine therapeutische Relevanz analysiert werden. Mit diesem intellektuellen Hintergrund sollen neuartige Konzepte für die Strahlenbehandlung einzelner Lungenkrebsarten und Konzepte für den Strahlenschutz entwickelt werden.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Gegenstand der experimentellen Untersuchungen stellt die Frage einer Nanopartikel-vermittelten radiosensibilisierenden Wirkung von Survivin shRNA/miRNA Plasmiden im Lungenkarzinom dar (**AP3.1**). Dazu wird das Ausmaß der Survivin-Expression in etablierten Lungenkrebszelllinien und im ex-vivo Tumormodell evaluiert und die Survivin shRNA/miRNA Konstrukte bzw. die Beladung der Partikel mit entsprechenden Antikörpern optimiert. Zum Nachweis einer (radio)sensibilisierenden Wirkung werden durchflusszytometrische (Apoptose, Zellzyklus), kolorimetrische und histologische Untersuchungen (γ -H2AX-Foci) bzw. klonogene Überlebens- und DNA-Reparaturassays eingesetzt. Darüber hinaus sollen auf Basis differentieller Genexpression Erkenntnisse der fundamentalen Prozesse der Strahlenantwort von Lungentumorzellen und abgeleiteten Zelllinien nach Survivin-Hemmung durch entsprechende NGS-Analysen ergänzt werden (**AP 3.2**). Schließlich existiert im Modell des Lungenkarzinoms noch keine Erfahrung in der Kombination einer RNA Interferenz-vermittelten Tumorthherapie gegen Survivin in Kombination mit IR. Es soll deshalb ein orthotopes Tiermodell unter Verwendung von LLC1 Zellen etabliert und die Tiere hochpräzise mittels CT-Bild-gestützter Bestrahlungsplanung therapiert werden. Die experimentelle Auswertung erfolgt über die Messung der Tumorgroße/Volumen, der Überlebensraten bzw. mittels Genexpressions- (NGS) und immunhistologischer Analysen ausgesuchter Marker im Tumormaterial (**AP3.3**).

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse im Berichtszeitraum

Im letzten Berichtszeitraum konnte eine Strahlensensibilisierung und eine Hemmung der DNA-Reparatur in den humanen Lungenkarzinomzelllinien H23, H1299, A549, H820 und H838 nach siRNA-vermittelter Herunterregulation gezeigt werden. Entsprechend der Planung für die Arbeitspakete AP3.1 und AP3.2 wurden in den humanen Linien weitere funktionelle Endpunkte (Apoptose-/Nekrose-Induktion, Zellzyklusdynamik) untersucht. Dabei zeigte sich ein Zelllinien-, Zeit- und Dosis-abhängiger Anstieg von Apoptose und Nekrose nach Bestrahlung. Eine starke Apoptose- und Nekrose-Induktion von ca. 18,1 % bzw. 15,1 % wurde bei der Linie H23 48 h nach Bestrahlung mit 8 Gy beobachtet. Im Gegensatz dazu wiesen H1299 Zellen eine moderate Apoptose-Induktion von 8,3 % und eine geringe Nekrose-Induktion von 3,8 % auf. Ein siRNA-vermittelter *Knockdown* von Survivin führte bei unbestrahlten Zellen zu einer Induktion der Apoptose und Nekrose. Dieser Effekt wurde durch Bestrahlung dosisabhängig verstärkt. Die Zellzyklusanalyse zeigte die Induktion eines G1-Blocks nach Survivin *Knockdown* und Bestrahlung insbesondere in der Linie H23. Während die siRNA-vermittelte Hemmung von Survivin in humanen Lungenkarzinomlinien zu einer effizient verminderten Survivin Proteinmenge 48 h nach Transfektion führte, zeigte die RNA-Interferenz in der murinen Linie LLC1 zu diesem Zeitpunkt nur eine maximale Herunterregulation von ca. 50 %. Aus diesem Grund wurden weitere siRNA-Sequenzen getestet, kombiniert und die Kinetik der Survivin-Hemmung 24 h, 48 h und 72 h nach Transfektion sowohl mit einem herkömmlichen Transfektionsreagenz als auch mit zwei verschiedenen Nanopartikel-Chargen (PPI-4-Y und LP10Y) untersucht. Dabei konnte im Vergleich zum humanen System ein früherer Zeitpunkt (24 h) der maximalen Inhibition beobachtet werden, der eine direkte Implikation auch für die geplanten tierexperimentellen Untersuchungen hat.

4. Geplante Weiterarbeiten

Zur Fortführung der mechanistischen Untersuchungen werden zudem Protein- und mRNA-Präparationen ausgewählter humaner und der muriner Linien nach Hemmung von Survivin und Bestrahlung für anschließende massenspektroskopische und Next Generation Sequencing Analysen gesammelt und analysiert um eine Überrepräsentation spezifischer biologischer Vorgänge zu erfassen sowie deren anschließende Modellierung zu ermöglichen. Zudem wird ein Tierversuchsantrag als Grundlage der *in vivo* Experimente im humanen System (Xenograft) und murinen System (orthotopes Modell) verfasst und eingereicht.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Bisher wurden bisher keine Berichte bzw. Veröffentlichungen publiziert.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universität Rostock		Förderkennzeichen: 02 NUK 082C
Vorhabensbezeichnung: Optimierung der Lungenkrebstherapie mit ionisierenden Strahlen (OLCIR) Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.02.2027		Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 401.002,00 EUR		Projektleiter: Prof. Olaf Wolkenhauer

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Konsortium zur Optimierung der Lungenkrebstherapie mit ionisierenden Strahlen (kurz: OLCIR) umfasst vier Forschungsgruppen aus drei Institutionen (Essen, Frankfurt, Rostock) auf dem Gebiet der Strahlenforschung.

Hierbei konzentriert sich OLCIR im Speziellen auf die zelluläre Antwort nach durch ionisierende Strahlung (IR) induzierte DNA-Doppelstrangbrüche (DSBs). Die grundlegende Hypothese ist, dass genetische Veränderungen, die die DNA-Reparatur und damit die Reaktion eines Individuums auf IR oder eines Tumors auf die Strahlentherapie beeinflussen, identifiziert werden können.

Die Zusammenarbeit des Lehrstuhls für Systembiologie & Bioinformatik (SBI) an der Uni Rostock mit anderen Projektpartnern, ist unter anderem durch die Analyse der im Projekt generierten experimentellen Daten bestimmt. Der Schwerpunkt liegt dabei auf die Zusammenarbeit mit den beiden klinischen Partnern. Die Auswertung der Daten erfolgt durch maßgeschneiderte, computergestützte Arbeitsabläufe, die sowohl aktuelle bioinformatische als auch systembiologische Herangehensweisen erfordern.

Die OLCIR Arbeitsgruppe des SBI wird sich weiterhin eng mit Dr. Markus Wolfien an der TU Dresden abstimmen. Dr. Wolfien hatte die OLCIR Antragstellung mitbegleitet und wird die Mitarbeiterin Alexandra Baumann für die Promotion inhaltlich ko-betreuen.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Der Schwerpunkt der Arbeiten am Lehrstuhl für Systembiologie & Bioinformatik (SBI) der Universität Rostock ist die Entwicklung von Methoden zur Charakterisierung der zellulären DNA-Schadensantwort, die maßgeblich deren Strahlenempfindlichkeit bestimmt und genomische Instabilität fördert. Neben der Entwicklung von Methoden und der Implementierung von bioinformatischen Arbeitsabläufen, unterstützt die Arbeitsgruppe die Partner bei der Analyse ihrer experimentellen Daten. Im Bereich der Nachwuchsförderung hat die Ausbildung der Mitarbeiterin Alexandra Baumann innerhalb der Bioinformatik, mit Spezialisierung in der Strahlenforschung, den höchsten Stellenwert. Eine Promotion und die dazu notwendigen Publikationen sind das angestrebte Ziel.

Der Lehrstuhl ist für das Arbeitspaket (AP) 4 „Bioinformatische Analyse von Krebsgenomen und Genexpressionsmustern“ verantwortlich. Ziel von AP4 in OLCIR ist es, die zugrundeliegenden Mechanismen der DNA-Schadensantwort von Lungenkrebszellen nach Strahlentherapie aufzuklären. Um dieses Ziel im Rahmen des vorliegenden Projekts zu erreichen, werden im Konsortium generierte Genom- und Mutationsdaten daraufhin analysiert, stark unterschiedlich exprimierte Gene zu identifizieren, die Defekte in der DNA-Schadensantwort verursachen und somit potenzielle molekulare Ziele von Therapien sein können. Ziel dabei ist es „über-repräsentierte“ Signalwege zu identifizieren, die dann das Grundgerüst für das mechanistische Verständnis der Prozesse bilden, die insgesamt an der Reaktion von Lungenkrebs auf Strahlentherapie beteiligt sind.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP4.1: Der Python-basierte Workflow zum Herunterladen und zur Analyse von TCGA-Daten (angemeldete Publikation) wurde weiterhin optimiert. Dazu wurden Daten von weiteren Omics Ebenen wie micro RNA sowie (epigenetische) Methylierungs-Daten einbezogen. Es wurde sich neben genetischer Instabilität auch mit epigenomischer Instabilität befasst, was in einem Review-Artikel (akzeptiert) zusammengetragen wurde. Neben Lungenkrebs-Daten von Patient:innen wurden auch Sequenzdaten von diversen Zelllinien (NCI-H1299, A-549, NCI-H460, NCI-H23...) aus öffentlichen Datenbanken gesammelt. Mit diesen soll ein Abgleich von großen strukturellen Veränderungen zum Vergleich mit FISH-Daten in Hinblick auf genomische Instabilität erfolgen. Um *state of the art* DNA-/RNA-Analyse-Pipelines einzubeziehen, wurde mit Docker gearbeitet. Ebenso wurde zur Vorbereitung auf experimentelle RNA-Daten der Projekt-Partner anderweitig verfügbare RNA-Daten analysiert. Alexandra Baumann hat einen Workshop zur Analyse von RNA-Sequenzdaten im interdisziplinären Feld (Medizin, Biologie, Bioinformatik) co-geführt, in welchem Grundlagen für eine zugängliche Analyse-Pipeline geschaffen wurde.

AP4.2: Es wurde an dem Einbezug von genetischen Mutations-Daten (VCF-Format) in Disease Maps gearbeitet, um dies in Disease Maps für Lungenkrebs bzw. molekulare Interaktionsnetzwerke übertragen zu können. Dabei ist auch auf ethnische Diversität eingegangen worden, womit sich ein Position Paper auseinandersetzt (akzeptiert als Konferenz-Paper).

AP4.5: Den Projekt-Partner:innen wurde die Nutzung der FAIRDOM Hub vermittelt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Demnächst sollen mit Blick auf genomische Instabilität sowie Methoden-Vergleichbarkeit die experimentellen FISH-Daten mit strukturellen Varianten aus Sequenzdaten abgeglichen werden. Diversität auf Populations- sowie Geschlechts-Ebene soll demnächst in den Analysen der Lungenkrebs-TCGA-Daten einbezogen werden. Ebenso soll weiter an einem molekularen Interaktionsnetzwerk gearbeitet werden, um Aktivierungs- und Repressionsmuster in Regulationsnetzwerken in Abhängigkeit von der genomischen bzw. transkriptomischen Basis zu entdecken. Neben der Projekt-Arbeit soll weiterhin eine Teilnahme an Kursen zu bioinformatischen Themenkomplexen, aber auch an zusätzlichen Qualifizierungskursen der Graduiertenakademie zur Promotion erfolgen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

- Posterbeitrag („Streamlining TCGA Downloads and File Management“) zur GMDS Konferenz (09. - 11.09.2024, Dresden)
- Projektvorstellung am 7. Doktorandentag der TU Dresden (24.10.2024)
- Angemeldet: Technology and Code Paper „TCGADownloadHelper: Simplifying TCGA Data Extraction and Preprocessing“ bei Frontiers in Genetics
- In Begutachtung: Review-Paper „Epigenomic Echoes - Decoding Genomic and Epigenetic Instability to Distinguish Lung Cancer Types and Predict Relapse“ bei Epigenomes (MDPI)
- Akzeptiert: Position Paper „From polar bears to people: The role of ethnic genetic variation in thermoregulation and heat-related health risk“ für die Konferenz „BIOINFORMATICS 2025 (BIOSTEC)“ (20. - 22.02.2025, Porto, Portugal)
- Veröffentlicht: Buchkapitel in der Serie *Springer Methods in Molecular Biology: Computational Biology of Non-Coding RNA*:
Baumann A, Ahmadi N, Wolfien M. „A Current Perspective of Medical Informatics Developments for a Clinical Translation of (nc)RNAs and Single-Cell Technologies.“

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Elbe Kliniken Stade-Buxtehude		Förderkennzeichen: 02 NUK 083A	
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt UV-DHDS: Effekte von UV-Exposition auf die Differenzierung von humanen dermalen Stammzellen in der Melanom-Genese, Teilprojekt A			
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung, Grundlagenforschung Energie 2020+ Strahlenforschung			
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.02.2026		Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.410.779,54 EUR		Projektleiterin: Dr. Beate Volkmer	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Als Ursprungszellen des malignen Melanoms (MM) werden neben melanozytären Vorläuferzellen und epidermalen Melanozyten auch dermale Stammzellen (DSZ) diskutiert. Die in der Dermis lokalisierten DSZ können durch die tief in die Haut eindringende solare UVA-Strahlung (UVA) geschädigt werden. Während der Differenzierung zu Melanozyten und der damit verbundenen Migration der Zellen in die Basalzellschicht der Epidermis, sind die Zellen neben UVA auch in zunehmendem Maße UVB-Strahlung (UVB) ausgesetzt und können somit durch beide Strahlenqualitäten geschädigt werden. Unklar ist, ob in UV-vorgeschädigten DSZ initial oder im Verlauf ihrer Differenzierung genetische und epigenetische Änderungen hervorgerufen werden, die eine spätere MM-Genese fördern könnten. In diesem Projekt sollen diese Effekte und deren Auswirkung auf die Differenzierungsfähigkeit UV-bestrahlter DSZ zu Melanozyten überprüft werden. Die Untersuchungen könnten ein neues Modell für die UV-induzierte Entstehung des MM liefern.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

AP1 Empfindlichkeit von DSZ gegenüber chronischer UV-Bestrahlung: Anhand biologischer Endpunkte wie Viabilität, Zellzyklus und Apoptose wird untersucht, wie DSZ, Melanozyten und Fibroblasten (wenn möglich aus dem gleichen Spender) auf chronische Exposition mit UVA oder UVB und der Kombination von UVA+UVB reagieren.

AP2 Einfluss von „UV-Belastung“ auf den Differenzierungsprozess von DSZ zu Melanozyten: DSZ werden vor der Initiierung der Differenzierung akut oder chronisch mit UV (UVA, UVB, UVA+UVB) bestrahlt und anschließend in Differenzierungsmedium kultiviert. Untersuchte Endpunkte: i.) Transkriptom („spatial transcriptomics“); ii.) UV-induzierte DNA-Schäden im Laufe der Differenzierung; iii.) Genexpressionsprofile; iv.) miRNA-Analyse; v.) DNA-Methylierung; vi.) Epigenetische Histonmodifikationen. Die APs werden in enger Kooperation der AG Volkmer (Buxtehude) und der AG Rapp (Darmstadt) durchgeführt. Die Isolierung dermalen Stammzellen erfolgt in der AG Volkmer, die Zellen werden der AG Rapp zur Verfügung gestellt. Wegen der langwierigen Isolations- und Anreicherungsprozesse von DSZ, der komplexen Untersuchungsmethoden und der Durchführung der Experimente in Triplikaten wird sich ein Großteil der Untersuchungen (vor allem AP2) über fast den gesamten Förderzeitraum erstrecken.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1 Empfindlichkeit von DSZ gegenüber chronischer UV-Bestrahlung: Anhand biologischer Endpunkte wie Apoptose und Zellzyklus, wird die Reaktion von DSZ, Melanozyten und Fibroblasten (aus denselben Spendern) auf Mehrfachbestrahlung mit UVA, UVB und der Kombination von UVA+UVB im Vergleich zu einer einmaligen Exposition untersucht.

Dazu wurden die DSZ und die Fibroblasten einmal mit UVA (222 kJ/m^2), UVB (900 J/m^2) und UVA+UVB ($48 \text{ kJ/m}^2 + 900 \text{ J/m}^2$) sowie dreimal (3x an drei aufeinander folgenden Tagen) mit UVA ($3 \times 74 \text{ kJ/m}^2$), UVB ($3 \times 300 \text{ J/m}^2$) und UVA+UVB ($16 \text{ kJ/m}^2 + 300 \text{ J/m}^2$) bestrahlt. Die Apoptoserate wurde 8, 24 und 48 Stunden nach der Bestrahlung untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass DSZ viel empfindlicher auf die verschiedenen UV-Bestrahlungen reagierten als die Fibroblasten, sowohl bei Einfach- als auch bei Mehrfachbestrahlung. DSZ reagierten sehr empfindlich und früh auf die UVA-Bestrahlung. Alle drei Spender zeigten bereits nach 8 Stunden eine hohe Apoptoserate, die bis 48 Stunden von 16% auf 72% anstieg. Nach Mehrfachbestrahlung stieg die Apoptose-Rate von 43% auf 60%. Die Fibroblasten waren weniger empfindlich mit einer Apoptose-Rate von 6-20% nach einmaliger Bestrahlung und 1-5% nach wiederholter Bestrahlung.

Die UVB-induzierte Apoptose nach einmaliger Bestrahlung in DSZ war erst nach 24 Stunden sichtbar und stieg von 3% auf 44% (48h-Zeitpunkt), während die mehrfache Bestrahlung besser toleriert wurde und nur 22% Apoptose induzierte (48h-Zeitpunkt). Die Kombinierte UVA+UVB-Bestrahlung induzierte höhere Apoptose-Raten von 34-65% zu den Zeitpunkten 24 und 48 Stunden nach einmaliger Bestrahlung als UVB allein und 27-56% nach mehrfacher Bestrahlung. Im Gegensatz dazu reagierten die Fibroblasten mit einer sehr niedrigen Apoptose-Rate von 5-15% bei einfacher und 4-5% bei der mehrfachen Kombinationsbestrahlung.

AP2 Einfluss von „UV-Belastung“ auf den Differenzierungsprozess von DSZ zu Melanozyten
Zunächst wurden unter Anwendung des „next generation sequencings“ (NGS) Genexpressionsprofile reiner DSZ (Ausgangspopulation) und epidermalen Melanozyten (Endpopulation) aus fünf Spendern untersucht. Die Zellen wurden mit UVB (300 J/m^2 einmalig und dreifach) bestrahlt, wobei RNA-Proben nach 6 und 24 Stunden entnommen wurden. Unbestrahlte Zellen dienten als Kontrollen.

Unbestrahlte DSZ und epidermale Melanozyten zeigten deutliche Unterschiede in ihren Genexpressionsprofilen. Von ca. 60.000 Transkripten waren 7750 differentiell exprimiert: 3720 Gene in Melanozyten hochreguliert (z. B. MELANA, MITF, PMEL) und 4030 herunterreguliert. DSZ zeigten eine erhöhte Expression von Stammzellmarkern (z. B. NGFR, NES, LAMA2). Pathway-Analysen wiesen, in Melanozyten auf hochregulierte Pigmentierungsprozesse (Melaninproduktion, Transport) während in DSZ Signalwege der Differenzierung angereichert waren. Nach UVB-Bestrahlung reagierten DSZ stärker als Melanozyten. Sechs Stunden nach der Bestrahlung war die Zahl der differentiell exprimierten Gene in DSZ besonders hoch, insbesondere bei dreifacher Bestrahlung, während die Effekte nach 24 Stunden abklangen. In Melanozyten zeigte sich eine UV-Reaktion erst nach dreifacher Bestrahlung und war weniger ausgeprägt. Gene Ontology (GO)-Analysen bestätigten, dass die Strahlenantwort in DSZ umfassender und intensiver war als in Melanozyten. Die Ergebnisse liefern neue Erkenntnisse zur UV-induzierten Reaktion von DSZ im Vergleich zu Melanozyten. Identifizierte Gene und Signalwege bilden eine Grundlage, um den Einfluss von UV auf die Differenzierung von DSZ zu Melanozyten zu untersuchen.

Im Berichtszeitraum fand ein zweitägiges Treffen in Buxtehude (18.-19.11.2024) statt, bei dem die neuesten Daten vorgestellt und die nächsten Experimente geplant wurden. Es folgten vier virtuelle Treffen zum Datenaustausch und zur Diskussion der NGS-Daten.

4. Geplante Weiterarbeiten

Arbeitspaket 1: Die Untersuchungen zur Wirkung der Kombinationsbestrahlung mit UVA + UVB (einmalig versus mehrfach) werden in Melanozyten durchgeführt und mit den Einzelbestrahlungen in Bezug auf Apoptose und Zellzyklusveränderungen verglichen.

Arbeitspaket 2: i) Analyse der UV-induzierte DNA-Schäden während der Differenzierung von DSZ zu Melanozyten nach UV-Exposition. ii) Genexpressionsprofile; iii.) miRNA-Analyse. Die Differenzierungsexperimente sollen in den nächsten Wochen beginnen. Dazu werden angereicherte DSZ-Kulturen verwendet.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Berichte: 02NUK083A_2023_1, 02NUK083A_2023_2 und 02NUK083A_2024_1

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Technische Universität Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 083B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt UV-DHDS: Effekte von UV-Exposition auf die Differenzierung von humanen dermalen Stammzellen in der Melanom-Genese, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung, Grundlagenforschung Energie 2020+ Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.02.2026		Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 408.112,00 EUR		Projektleiter: Dr. Alexander Rapp

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Als Ursprungszellen des malignen Melanoms (MM) werden neben melanozytären Vorläuferzellen und epidermalen Melanozyten auch dermale Stammzellen (DSZ) diskutiert. Die in der Dermis lokalisierten DSZ können durch die tief in die Haut eindringende solare UVA-Strahlung (UVA) geschädigt werden. Während der Differenzierung zu Melanozyten und der damit verbundenen Migration der Zellen in die Basalzellschicht der Epidermis, sind die Zellen neben UVA auch in zunehmendem Maße UVB-Strahlung (UVB) ausgesetzt und können somit durch beide Strahlenqualitäten geschädigt werden. Unklar ist, ob in UV-vorgeschädigten DSZ initial oder im Verlauf ihrer Differenzierung genetische und epigenetische Änderungen hervorgerufen werden, die eine spätere MM-Genese fördern könnten. In diesem Projekt sollen diese Effekte und deren Auswirkung auf die Differenzierungsfähigkeit UV-bestrahlter DSZ zu Melanozyten überprüft werden. Die Untersuchungen könnten ein neues Modell für die UV-induzierte Entstehung des MM liefern.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

AP1 Empfindlichkeit von DSZ gegenüber chronischer UV-Bestrahlung: Anhand biologischer Endpunkte wie Viabilität, Zellzyklus und Apoptose wird untersucht, wie DSZ, Melanozyten und Fibroblasten (wenn möglich aus dem gleichen Spender) auf chronische Exposition mit UVA oder UVB und der Kombination von UVA+UVB reagieren.

AP2 Einfluss von „UV-Belastung“ auf den Differenzierungsprozess von DSZ zu Melanozyten: DSZ werden vor der Initiierung der Differenzierung akut oder chronisch mit UV (UVA, UVB, UVA+UVB) bestrahlt und anschließend in Differenzierungsmedium kultiviert. Untersuchte Endpunkte: i.) Transkriptom („spatial transcriptomics“); ii.) UV-induzierte DNA-Schäden im Laufe der Differenzierung; iii.) Genexpressionsprofile; iv.) miRNA-Analyse; v.) DNA-Methylierung; vi.) Epigenetische Histonmodifikationen.

Die APs werden in enger Kooperation der AG Volkmer (Buxtehude) und der AG Rapp (Darmstadt) durchgeführt. Die Isolierung dermalen Stammzellen erfolgt in der AG Volkmer, die Zellen werden der AG Rapp zur Verfügung gestellt. Wegen der langwierigen Isolations- und Anreicherungsprozesse von DSZ, der komplexen Untersuchungsmethoden und der Durchführung der Experimente in Triplikaten wird sich ein Großteil der Untersuchungen (vor allem AP2) über fast den gesamten Förderzeitraum erstrecken.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Die begonnenen Arbeiten zur Zellzykluskontrolle und Apoptose in dermalen Stammzellen nach UV-Bestrahlung wurden fortgesetzt und auf dermale Fibroblasten und Melanozyten ausgeweitet. Dafür wurde die Stammzellkultur auch beim Projektpartner Darmstadt etabliert. In diesem Zug wurden mehrmals Zellen (dermale Stammzellen, Melanozyten und Fibroblasten) nach Darmstadt überführt und in Kultur genommen. Darüber hinaus hat Qinghua Qin eine Laborhospitation im Dezember beim Projektpartner in Buxtehude durchgeführt, mit dem Ziel die Zellkultur- und Bestrahlungsbedingungen abzugleichen.

Die Datenanalyse zur Sphärenbildungsexperimente wurden fortgeführt.

Die Arbeiten zu Effekten der UV-Strahlung auf die epigenetische Landschaft wurden ausgeweitet und es wurden die Veränderungen von 12 Histonmodifikationen nach UVB und UVA (jeweils chronisch und akut) in dermalen Zellen bis zu 48 Stunden nach der Exposition untersucht und ausgewertet. Dabei zeigten sich reproduzierbare Effekte auf mindestens drei Histonmodifikationen, mit unterschiedlichen Effektstärken, abhängig von der Bestrahlung.

Im Berichtszeitraum wurden weitere RNAseq Experimente in aufgereinigten Zellpopulationen von dermalen Stammzellen und Melanozyten durchgeführt. Es wurden alternative Librarypräparationen getestet und die Ergebnisse verglichen. Beide Zellpopulationen von fünf verschiedenen Spendern wurden wiederholt sequenziert, um die inter-individuelle Varianz zu erfassen und stabil exprimierte Zielgene für die folgenden Experimente zu selektionieren. Wie zuvor wurden auch aus diesen Daten eine Mutationsanalyse durchgeführt, die wiederum die typischen UV-Signaturmutationen zeigte, die quantifiziert wurden. Bei den Experimenten zur „spatial transcriptomics“ kam es zu zwei technischen Problemen, die jeweils dazu führten, dass die Mikorfluidicsanlage zum Hersteller zurückgeschickt werden musste. Deshalb kam es in diesem Arbeitspaket zu verzug. Weitere Pilotexperimente konnten dennoch durchgeführt werden und die Technik weiter etabliert werden.

Im November (18-19.11.2024) fand das zweite Projekttreffen in Präsenz in Buxtehude statt. An dem zweitägigen Treffen nahmen alle beteiligten Wissenschaftler teil. Es wurde aktuelle Ergebnisse präsentiert und die weiteren Arbeiten besprochen. Weiterhin finden mindestens einmal im Monat virtuelle Treffen zum Austausch statt.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1: Die Untersuchungen zur Zellzyklusregulation und Apoptose werden weitergeführt, nach dem Projekttreffen wurden nochmals die Dosen individuell für die Zelltypen angepasst, da in den bisherigen Versuche starke Unterschiede festgestellt wurden. Die Untersuchungen werden durch Hochdurchsatzmikroskopie ergänzt, da einige Zellzyklusregulatoren nicht zuverlässig per Westernblot nachzuweisen waren. Zur Erweiterung des bisherigen Arbeitsplans, wird z.Z. an der Generierung einer Zelllinie der Dermalen Stammzellen durch Überexpression des hTERT Proteins gearbeitet. Dies würde die Variabilität minimieren, sowie die zur Verfügung stehenden Zellzahl stark erhöhen. Weiterhin werden momentan die Differenzierungsprotokolle von dermalen Stammzellen zu Melanozyten etabliert und die Differenzierung sowohl mittels qPCR als auch mittels Immunfärbung verfolgt. AP2: Die Versuche zur RNAseq werden weiter ausgewertet, die Resultate fließen in die Probenauswahl für die „spatial transcriptomics“ ein. Hierfür werden momentan die Probensets erstellt Die RNAseq Experimente werden z.Z. um bestrahlte Melanozyten und weitere Zeitpunkte/Dosen erweitert.

5. Berichte, Veröffentlichungen

- Tagungsbeitrag: Qinghua Qin, jDeGBS Jahrestagung 11-13.9.2024, Effects of UV exposure on human dermal stem cell differentiation in melanoma genesis
- Masterarbeit: Sven Rumpf, Effect of combined UV irradiation on the repair of cyclobutane-pyrimidine dimer

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz		Förderkennzeichen: 02 NUK 084A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt PhyBioN: Physikalische und biologische Charakterisierung nuklearer Neutronen-Photonen Mischfelder, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Förderung von Zuwendungen im Rahmen des 7. Energieforschungsprogramms der Bundesregierung in der nuklearen Sicherheitsforschung und der Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2023 bis 30.09.2026		Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 772.237,50 EUR		Projektleiter: PD Dr. Sebastian Zahnreich

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Ziel des Vorhabens ist die Klärung offener Fragen in der Strahlenforschung mit Neutronen (n) durch die engmaschige Verknüpfung und Harmonisierung der physikalischen Strahlenmesstechnik und strahlenbiologischen Untersuchungen von nuklearen Neutronen-Photonen (n/γ)-Mischfeldern am TRIGA Forschungsreaktor in Mainz. Die physikalische und biologische Dosimetrie sowie die Kenntnisse über die strahlenbiologischen Konsequenzen und damit assoziierte Gesundheitsrisiken dieser komplexen Expositionsszenarien mit n und n/γ-Mischfelder sind derzeit immer noch mit großen Unsicherheiten und Wissenslücken behaftet. Das Vorhaben wird durch die technische Optimierung und Neuentwicklung dosimetrischer Messverfahren für eine hochpräzise Vermessung nuklearer n/γ-Mischfelder am TRIGA Forschungsreaktor in Mainz durch die TU Dortmund in enger Zusammenarbeit mit dem Materialprüfungsamt NRW realisiert (AP 1 und AP2). Begleitend werden im AP 3 strahlenbiologische Studien zur Komplexität von DNA-Schäden sowie zellulären Reaktionen auf der genomweiten Transkriptomebene an der Universitätsmedizin in Mainz durchgeführt. Für diese Untersuchungen ist die exakte strahlenmesstechnische Charakterisierung der komplexen Expositionsszenarien mit n/γ-Mischfeldern durch das AP1 und AP2 essentiell. Die Optimierung der Strahlenmesstechnik bei gleichzeitiger Erweiterung des strahlenbiologischen Grundlagenwissens nach Neutronenexpositionen wird zukünftig eine bessere Abschätzung der zu erwartenden Strahleneffekte und genauere Festsetzung von Dosisgrenzwerten im Strahlenschutz ermöglichen und liefert zudem wichtige Referenzdaten für die biologische Dosimetrie nach nuklearen Strahlenunfällen.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

AP 3a: Untersuchung der Induktion, Komplexität und Reparatur der durch Neutronen induzierten DNA-Schäden

AP 3b: Genomweite Transkriptomanalysen

AP 3c: Nachweis der Neutronenaktivierung in biologischem Material (Blutproben)

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP 3a: Die Experimente zur Generierung von referenzdaten für das Mikrokernassay und dizentrische Chromosomen nach *ex vivo* Photonenbestrahlung des Vollblutes gesunder Spender wurden komplettiert. Während der ersten Neutronenstrahlzeit an der PTB Braunschweig wurden Proben aus dem bestrahlten Vollblut von 2 Spendern für die Detektion von DNA-Reparaturproteinen, Chromosomenaberrationen und Mikrokernen generiert.

AP 3b: Die bioinformatische Auswertung des ersten Referenzdatensatzes für die Transkriptomanalysen nach Photonenbestrahlung wurde abgeschlossen und ein Manuskript erstellt, das zeitnah zur Veröffentlichung eingereicht wird. Ein Pilotexperiment für den Vergleich der Oxford Nanopore Technologies (ONT) *long-read* RNA-Sequenzierung mit den *short-read* Illumina Daten nach Photonenbestrahlung wurde durchgeführt und befindet sich aktuell in der bioinformatischen Auswertung. Während der ersten Neutronenstrahlzeit an der PTB Braunschweig wurden RNA-Proben aus dem bestrahlten Vollblut von 2 Spendern generiert, die unmittelbar nach der Analyse des Pilotexperiments mittels ONT sequenziert werden.

AP 3c: Die experimentellen Bedingungen wurden erarbeitet und festgelegt.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP 3a: Analyse von DNA-Schäden in den mit Neutronen bestrahlten Blutproben.

AP 3b: Bioinformatischer Vergleich der Oxford Nanopore Technologies (ONT) *long-read* RNA-Sequenzierung mit den *short-read* Illumina Daten nach Photonenbestrahlung. RNA-Sequenzierung und Analyse der mit Neutronen bestrahlten Blutproben.

AP 3c: Neutronenexposition von Blutproben am TRIGA Forschungsreaktor.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Technische Universität Dortmund		Förderkennzeichen: 02 NUK 084B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt: PhyBioN: Physikalische und biologische Charakterisierung nuklearer Neutronen-Photonen Mischfelder, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: 7. Energieforschungsprogramm der Bundesregierung in der nuklearen Sicherheitsforschung und der Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2023 bis 30.09.2026		Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 387.142,00 EUR		Projektleiter: Dr. Jens Weingarten

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Verbundprojekt PhyBioN soll durch die engmaschige Verknüpfung der physikalischen Strahlenmesstechnik und strahlenbiologischen Untersuchungen wesentlich zur Klärung offener Fragen in der Strahlenforschung mit Neutronen beitragen. Dazu werden im Teilprojekt B neue dosimetrische Messverfahren zur Bestimmung des Neutronenflusses in Echtzeit sowie zur Ortsdosimetrie von Neutronen-Photonen-Mischfeldern entwickelt.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Arbeitspaket 1: Entwicklung von Halbleiterdetektoren zur Echtzeitüberwachung des Neutronenflusses

In diesem Arbeitspaket werden Siliziumdetektoren mit optimierten Neutronenkonverterlagen entwickelt, um die Nachweiseffizienz für thermische Neutronen zu maximieren. Untersucht werden dabei ^{10}B und ^6Li als Konvertermaterialien in verschiedenen Anordnungen der Schichten.

Arbeitspaket 2: Entwicklung eines $\text{H}^*(10)$ -Dosimeters mit TL-DOS Detektoren

In diesem Arbeitspaket werden die in Glühkurven im TL-DOS Systems beobachteten „High-LET Peaks“ in Neutronenfeldern und hochintensiven Photonenfeldern charakterisiert. Basierend darauf wird ein $\text{H}^*(10)$ Ortsdosimeter entwickelt, das für die Messung des Neutronenflusses am TRIGA Forschungsreaktor in Mainz spezialisiert ist.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum wurden folgende Arbeiten durchgeführt.

Arbeitspaket 1: Das Schaltungsdesign für den ersten Prototypen einer integrierenden ladungsempfindlichen Verstärkerplatine wurde abgeschlossen und ist bereit, zur Fertigung geschickt zu werden. Literaturstudien und Konzeption der Digitalisierung des Ausgangssignals dieser Platine wurden gestartet. Des Weiteren hat die Doktorandin (J. Bolles) aktiv an einer ersten Kampagne zur Messung des Neutronenflusses in der thermischen Säule des TRIGA Forschungsreaktors an der Uni Mainz teilgenommen. Im Laufe der Messungen konnten einige nötige Verbesserungen des Auslesesystems identifiziert werden, die in das Design des nächsten Prototyps einfließen werden.

Arbeitspaket 2: Neben der Fortsetzung der Simulationsstudien zur Moderation schneller Neutronen in Polyethylen fanden erste Messungen der Neutronendosis mithilfe einer im

physikalischen Praktikum der TU Dortmund vorhandenen Neutronenquelle statt. Dabei wurde die minimale Dosis ermittelt, ab der sogenannte High-LET Peaks in der Glühkurve erkennbar werden, die für Neutronenbestrahlung charakteristisch sind. Basierend auf diesen Messungen erstellte die Doktorandin (A. Michael) ein Messprogramm für die oben erwähnte Kampagne am TRIGA Reaktor in Mainz, bei der das Ansprechverhalten von TL-DOS Detektoren bei Neutronenbestrahlung mit verschiedenen Dosen und Flüssen untersucht wurde. Die Auswertung der Ergebnisse startet im Berichtszeitraum mit ersten Adaptionen des Algorithmus aus der Routinedosimetrie, die notwendig sind, um eine Neutronendosis zu definieren. Eine erste Untersuchung des Signals der TL-DOS Detektoren nach der routinemäßigen Auslese, basierend alleine auf der Form der Glühkurve, lieferte neue Erkenntnisse zum Regenerationsverhalten der Detektoren nach Bestrahlung mit hohen Dosen.

Ein erstes Verbundtreffen der Arbeitsgruppen aus Mainz und Dortmund wurde an der Universitätsmedizin in Mainz durchgeführt, bei dem die beteiligten Arbeitsgruppen ihre Ziele und erste Ergebnisse vorstellten.

Des Weiteren nahm die Dortmunder Arbeitsgruppen an der 100. Sitzung des Arbeitskreises Dosimetrie des Fachverbandes für Strahlenschutz in München teil.

4. Geplante Weiterarbeiten

Arbeitspaket 1: Die integrierende Verstärkerplatine wird zu Beginn des neuen Jahres produziert und im Anschluss im Labor und mit Hilfe der haus-eigenen Neutronenquelle charakterisiert. Eines der primären Ziele ist dabei die Untersuchung der Einkopplung von Störsignalen, um diese in der nächsten Version der Platine abschirmen zu können. Parallel dazu startet die Entwicklung der digitalen Auslese mit Hilfe eines programmierbaren Logikchips (FPGA), die später ebenfalls auf der Detektorplatine implementiert wird.

Neben der integrierenden Ausleseelektronik wird auch eine hoch-bandbreite Verstärkerschaltung entwickelt, die potentiell die Identifikation von Neutronensignalen anhand der Pulsformanalyse ermöglicht.

Damit folgen die weiteren Arbeiten dem in der Skizze festgelegten Zeitplan.

Arbeitspaket 2: Die Simulation zur Moderierung von Neutronen in einer Polyethylenkugel werden fortgesetzt, um als Input für das Design des $H^*(10)$ -Dosimeters benutzt zu werden. Als nächstes wird das Ansprechvermögen eines LiF-Detektors aus dem TL-DOS Dosimetersystem simuliert.

Weiterhin wird die Analyse der Messdaten der Bestrahlungskampagne am TRIGA Reaktor fortgesetzt. Hierfür wird eine eigenständige Analyse der Glühkurve der TL-DOS Detektoren entwickelt, bei der der Einfluss von ND-Filtern bei hohen Dosen, sowie die aufgrund der high-LET Peaks abweichende Form der Glühkurve korrekt berücksichtigt wird. Diese Analyse wird benutzt, um die Kalibration der Glühkurvendaten in eine Neutronendosis zu erlauben.

Des Weiteren wird das Verhalten der TL-DOS Detektoren bei Neutronenbestrahlung weiter untersucht. Primäre Ziele hierbei sind die Identifikation einer Neutronenbestrahlung anhand der Form der Glühkurve, quantisiert durch die Verhältnisse der Peakhöhen der High-LET Peaks zu den aus der Routinedosimetrie bekannten Peaks. Weiterhin werden die Füllraten und Fadingeigenschaften der High-LET Peaks untersucht. Da diese Studien große Anzahlen bestrahlter Detektoren benötigen, wird die Möglichkeit untersucht, TL-DOS Detektoren während des laufenden Betriebs des TRIGA Reaktors zu bestrahlen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: MPA Universität Stuttgart		Förderkennzeichen: 02 NUK 085
Vorhabensbezeichnung: NuSSKo: Nutzung der ungerichteten Strahlung nuklearer Prozesse für die Sicherheitsbewertung von Komponenten		
Zuordnung zum FuE-Programm: Förderung von Zuwendungen im Rahmen des 7. Energieforschungsprogramms der Bundesregierung in der nuklearen Sicherheitsforschung und der Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2023 bis 30.09.2025	Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024	
Gesamtkosten des Vorhabens: 556.502,95 EUR	Projektleiter: Dr.-Ing. Anne Jüngert	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Aufbau einer Wissensbasis zu SMR-Anlagen auf Basis von Leichtwasserreaktoren mit den Schwerpunkten auf der Überwachung der Komponentenintegrität mittels ZfP und der Nutzung der Strahlungsvorgänge im Reaktor.

Ermittlung von Strahlungsverteilungen für einen beispielhaften SMR bei unterschiedlichen Betriebszuständen.

Entwicklung von Methoden zur Nutzung der reaktoreigenen Strahlung zur bildgebenden Darstellung von Reaktorkern und dem Reaktordruckbehälter.

Es besteht eine enge Zusammenarbeit mit der Nachwuchsgruppe SiFeKo (BMUV FKZ 1501654), die ebenfalls an SMR forscht.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Das Vorhaben ist als Machbarkeitsstudie für die Dauer von zwei Jahren geplant. Die Arbeiten sind in drei Arbeitspakete unterteilt.

Im AP1 wird mithilfe einer Literaturstudie ein Reaktorkonzept für einen SMR-Typ ausgewählt, was im weiteren Verlauf untersucht wird.

Im AP 2 werden Simulationen zur Strahlungsverteilung durchgeführt, die als Input für die Abbildungssimulationen dienen.

Das AP 3 hat die Entwicklung der Abbildungstechnik zum Inhalt. Hierfür werden zunächst Algorithmen zur Rekonstruktion untersucht und angepasst. Anschließend wird anhand der Strahlenverteilung aus AP 2 am Reaktormodell eine Abbildung simuliert. Zuletzt wird anhand eines Experiments die grundsätzliche Anwendbarkeit der Abbildungstechnik in einem Streufeld gezeigt werden. Durch die Verwendung verschiedener Behälter mit unterschiedlichen Wandstärken kann die Sensitivität der Abbildungstechnik untersucht werden. Ebenfalls sollen fehlerstellenbehaftete und ungeschädigte Behälter verwendet werden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

In AP2 wurden die Berechnungen des Strahlungsfelds mit realistischen Annahmen für das RDB Material fortgeführt. Der Besuch des Serpent-Kurs im November wurde genutzt um die Simulationskenntnisse zu vertiefen. Es wurde außerdem versucht die Unterschiede im Strahlungsfeld für einen geschädigten und ungeschädigten RDB zu ermitteln. Die Simulationen hierzu dauern noch an.

In AP3 wurden die verschiedenen Möglichkeiten zur Simulation der Abbildung von Gammastrahlen untersucht. Die Software CIVA stand wegen einer Serverumstellung an der MPA nur eingeschränkt zur Verfügung, so dass keine CIVA Simulationen durchgeführt werden konnten. Stattdessen wurde Serpent für die Simulationen verwendet. Der Mitarbeiter des AP2 besuchte ebenfalls einen Kurs zu Serpent und führte erste Simulationen durch. Die simulative Abbildung ist aktuell noch nicht zufriedenstellend, so dass alternative Lösungen gesucht werden.

Zudem wurden erste Überlegungen zur Umsetzung eines Experiments angestellt. Da die CT Anlage, die für das Vorhaben eingeplant war, voraussichtlich erst ab der zweiten Hälfte 2025 zur Verfügung steht, wurden Alternativen zum ursprünglich geplanten Experiment konzipiert. Hierfür stehen der MPA über den Stuttgart Research Focus AMICA weitere CT-Anlagen zur Verfügung. Probekörper für die Versuche sind geplant und werden additiv gefertigt. Der Austausch mit der Nachwuchsgruppe SiFeKo liefert hier wichtigen Input.

Das Projekt wurde beim jährlich stattfindenden MPA Seminar im Rahmen einer Posterpräsentation dem internationalen Fachpublikum vorgestellt. Werkstofftechnische Themen der Energiegewinnung stellen einen großen Schwerpunkt beim MPA Seminar dar und Nuklearexperten aus der ganzen Welt waren vertreten.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Simulation des Strahlenfelds werden weiter verfeinert und optimiert. Der Fokus liegt hier insbesondere auf der Simulation der Photonen.

Die Simulation von Abbildungen wird weiterverfolgt und optimiert. Die Durchführung repräsentativer Experimente ist der wesentliche Part des Vorhabens für 2025.

Die Projektmitarbeitenden werden das Vorhaben bei den Kernthemen 2025 vorstellen. Außerdem werden Ergebnisse beim 18th International Symposium on Reactor Dosimetry vorgestellt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Posterpräsentation beim MPA Seminar 2024, 8.-10.10.24, Stuttgart

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Klinikum der Universität München (Partnerstandort KUM)		Förderkennzeichen: 02 NUK 086A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt SeniRad: Strahlungsinduzierte Seneszenz: Implikationen für Normalgewebstoxizität und Tumorthherapie-Versagen, Teilprojekt A		
Zuordnung zu den FuE-Feldern des Förderprogramms: Grundlegende FuE-Arbeiten in der nuklearen Sicherheits- und Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt		
Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2024 bis 31.03.2027		Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 427.584,00 EUR		Projektleiter: Prof. Kirsten Lauber

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Verbundvorhaben SeniRad widmet sich der durch ionisierende Strahlung ausgelösten zellulären Seneszenz-Antwort und deren Implikationen in der Balance zwischen Geweberegeneration und Gewebsdegeneration nach Strahlungsexposition sowie strahlungsvermittelter Tumorkontrolle und Radiotherapie-Resistenz. Das übergeordnete Ziel von SeniRad ist die Charakterisierung von strahlungsinduzierten Seneszenz-Phänotypen und der ihnen zugrunde liegenden Regulationsmechanismen in verschiedenen Zellpopulationen von Normal- und Tumorgewebe. Das Thema der strahlungsinduzierten Seneszenz wurde aus den Ergebnissen der Vorgängerverbünde ZiSS (02NUK024) und ZiSStrans (02NUK047) entwickelt und bildet eine Verbindung zu den Projekten METABOLiST (02NUK061) und STRATUM (02NUK087).

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

AP1: Strahlungsinduzierten Seneszenz in Normalgewebszellen, Auswirkungen auf die Geweberegeneration nach Strahlenexposition sowie pathologische Prozesse in bestrahltem Normalgewebe.

AP2: Strahleninduzierte Seneszenz in Tumor-assoziierten Fibroblasten (CAFs), Bedeutung für die Radiotherapie-Resistenz.

AP3: Strahlungsinduzierte Seneszenz in Tumorzellen, Bedeutung für die Radiotherapie-Resistenz.

QAP1: Translationale Untersuchung strahlungsinduzierter seneszenten Phänotypen in OMICs-Datensätzen von klinischen Kollektiven, Mausmodellen und Zellkulturproben.

QAP2: Identifizierung von seneszenten Subpopulationen anhand von Einzelzelltechnologien auf RNA- und Proteinebene

QAP3: Nachwuchsförderung, Ausbildung, Mentoring und fachübergreifende Weiterbildung für die Nachwuchskandidat*innen

Der Projektpartnerstandort KUM verantwortet die Bearbeitung von AP3. Folgende Ziele und Arbeitspakete wurden im Projektantrag formuliert:

- Charakterisierung des strahlungsinduzierten SAPAs und seiner Dynamik
- Aufklärung der strahlungsinduzierten SCAP-Mechanismen
- Identifizierung der für Radiotherapie-Resistenz entscheidenden SASP-Faktoren
- Testung von Mechanismus-basierten senotherapeutischen Kombinationsstrategien

Darüberhinaus trägt der Partnerstandort KUM zu QAP3 bei.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Die Erlernung der Schlüssel-Methoden zur Analyse der strahlungsinduzierten Seneszenz durch die Promotionskandidatin wurde fortgesetzt und vertieft. Protokolle und Zellmodelle wurden unter den Partnerstandorten ausgetauscht, die Vorbereitung der gemeinsamen methodischen Publikation zum Thema strahlungsinduzierte Seneszenz wurde vorangetrieben. Die Promotionskandidatin hat außerdem zur Fertigstellung einer methodischen Publikation aus 02NUK061C beigetragen, die zur Publikation eingereicht wurde und sich aktuell im Begutachtungsprozess befindet.

Für die geplanten CyTOF-Analysen wurde aus gemeinsamen Vorarbeiten mit dem Partnerstandort CUB ein Verfahren entwickelt, um den Einfluss der Zellgröße durch Normalisierung zu reduzieren (von besonderer Bedeutung bei seneszenten Zellen, da sie sehr groß sind). Dieses Verfahren (RUCova) wurde zur Veröffentlichung angenommen (Astaburuaga et al. Bioinformatics. 2024;40(11):btae669).

Im Rahmen von QAP3 (Nachwuchsförderung und Ausbildung) hat die Promotionskandidatin des Partnerstandorts KUM einen Laborbesuch beim Partnerstandort UKF vom 19.-24.01.2025 absolviert. Thema war die Erlernung der FACS-basierten Detektion von reaktiven Sauerstoffspezies in Zellmodellen von Tumor- und Normalgewebe.

Sonstiges:

Das Halbjahrestreffen des Verbunds fand gemeinsam mit dem Projekt STRATUM (02NUK087) vom 11.-12.12.2024 in Essen statt. Für den Partnerstandort KUM nahmen Nikko Brix, Katharina Gehr und Kirsten Lauber (Projektleiterin) teil. Als externer Gast war Dr. Christian Issing (Georg-Speyer-Haus) eingeladen. Dr. Issing hat gepaarte Ex-vivo-Modelle von HNSCC-Organoiden und zugehörigen CAF-Zellen etabliert, die wertvolle Modellsysteme für den SeniRad-Verbund darstellen. Eine Kooperation wird angestrebt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Das Projekt wird – wie im Projektantrag geplant – weiterbearbeitet. Zu den nächsten Schritten gehört die Optimierung von Verfahren zur durchflusszytometrischen Anreicherung von seneszenten Zellen für RNA-Sequenzierungsexperimente (in Zusammenarbeit mit dem Partnerstandort HMGU) und Untersuchungen zu scRNA-Sequenzierungen (in Zusammenarbeit mit dem Partnerstandort CUB). Durch die verzögerte Einstellung der SeniRad-Mitarbeiter*innen bei den genannten Partnerstandorten liegt hier eine zeitliche Verzögerung von ca. 4 Monaten vor. Mit dem Partnerstandort IFZ wird ein Laboraustausch im März vorbereitet. Thema ist die metabolische Charakterisierung seneszenten Zellen von Normal- und Tumorgewebe.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Kongressbeiträge

Theiß U, Gehr K, Orth M, Selmansberger M, Dankó B, Moritz F, Müller C, Maas J, Hess J, Unger K, Zitzelberger H, Belka C, Lauber K

Impact of CD44v transcript variants on radioresistance of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC)

Jahrestagung der jDeGBS 2024

Hennel R, Brix N, Huber N, Gehr K, Maas J, Unger K, Zitzelberger H, Belka C, Lauber K

Fractionation-dependent recovery effects in radiotherapy: Systematic characterization in preclinical breast cancer models

Jahrestagung der jDeGBS 2024

Theiß U, Gehr K, Orth M, Selmansberger M, Dankó B, Moritz F, Müller C, Maas J, Hess J, Unger K, Zitzelberger H, Belka C, Lauber K

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Helmholtz Zentrum München (Partnerstandort HMGU)		Förderkennzeichen: 02 NUK 086B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt SeniRad: Strahlungsinduzierte Seneszenz: Implikationen für Normalgewebstoxizität und Tumorthapie-Versagen, Teilprojekt B		
Zuordnung zu den FuE-Feldern des Förderprogramms: Grundlegende FuE-Arbeiten in der nuklearen Sicherheits- und Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt		
Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2024 bis 31.03.2027		Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 428.051,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Horst Zitzelsberger, Dr. Julia Hess

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Verbundvorhaben SeniRad widmet sich der durch ionisierende Strahlung ausgelösten zellulären Seneszenz-Antwort und deren Implikationen in der Balance zwischen Gewebsregeneration und Gewebsdegeneration nach Strahlungsexposition sowie strahlungsvermittelter Tumorkontrolle und Radiotherapie-Resistenz. Das übergeordnete Ziel von SeniRad ist die Charakterisierung von strahlungsinduzierten Seneszenz-Phänotypen und der ihnen zugrunde liegenden Regulationsmechanismen in verschiedenen Zellpopulationen von Normal- und Tumorgewebe. Das Thema der strahlungsinduzierten Seneszenz wurde aus den Ergebnissen der Vorgängerverbünde ZiSS (02NUK024) und ZiSStrans (02NUK047) entwickelt und bildet eine Verbindung zu den Projekten METABOLIST (02NUK063) und STRATUM (02NUK87).

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

AP1: Strahlungsinduzierten Seneszenz in Normalgewebszellen, Auswirkungen auf die Geweberegeneration nach Strahlenexposition sowie pathologische Prozesse in bestrahltem Normalgewebe.

AP2: Strahleninduzierte Seneszenz in Tumor-assoziierten Fibroblasten (CAFs), Bedeutung für die Radiotherapie-Resistenz.

AP3: Strahlungsinduzierte Seneszenz in Tumorzellen, Bedeutung für die Radiotherapie-Resistenz.

QAP1: Translationale Untersuchung strahlungsinduzierter seneszenten Phänotypen in OMICs-Datensätzen von klinischen Kollektiven, Mausmodellen und Zellkulturproben.

QAP2: Identifizierung von seneszenten Subpopulationen anhand von Einzelzelltechnologien auf RNA- und Proteinebene

QAP3: Nachwuchsförderung, Ausbildung, Mentoring und fachübergreifende Weiterbildung für die Nachwuchskandidat*innen

Der Projektpartnerstandort HMGU verantwortet die Bearbeitung von QAP1. Folgende Ziele und Arbeitspakete wurden im Projektantrag formuliert:

- OMICs-Charakterisierung verschiedener seneszenten Zelltypen und Phänotypen
- Aufklärung veränderter Stoffwechselwege in seneszenten Zellen aus Transkriptom-Daten
- Validierung von Kandidaten der strahlungsinduzierten Seneszenz in klinischen Kollektiven
- OMICs-Analysen von *In-vitro*-Modellen und *Ex-vivo*-Gewebeproben nach senotherapeutischen Kombinationsbehandlungen.

Darüber hinaus trägt der Partnerstandort HMGU zu QAP3 bei.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

QAP1.1: Charakterisierung verschiedener seneszenten Zelltypen und Phänotypen mittels OMICS-Analysen

Aus dem charakterisierten HNSCC-Zelllinienpanel wurden die HPV-negativen, vergleichsweise strahlenresistenten Zelllinien Cal33 und UPCI-SCC-040 für die ersten Analysen ausgewählt. Derzeit wird der Anteil seneszenten Zellen nach 8 Gy Bestrahlung oder chemischer Induktion (Etoposid oder Palbociclib) durch β Gal-Färbung und Co-Färbung von Lipofuscin und FACS-analytisch durch β Gal/ Ki67 charakterisiert.

QAP1.3: Validierung von Kandidaten der strahlungsinduzierten Seneszenz in klinischen Kollektiven

Für die Validierung von Kandidaten der strahlungsinduzierten Seneszenz stehen bereits etablierte und mittels OMICS-Analysen charakterisierte Kollektive strahlentherapeutisch behandelter Kopf-Hals-Tumor (HNSCC) Patient*innen zur Verfügung, welche im Rahmen der klinischen Kooperationsgruppe „Personalisierte Radiotherapie bei Kopf-Hals-Tumoren“ (HMGU und Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, LMU) aufgebaut wurden (LMU-KKG Kollektive). Alle HNSCC-Patienten erhielten eine adjuvante oder primär-definitive Strahlen(chemo)therapie in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der LMU. Die Patientenkollektive sollen erweitert werden. Für die Erweiterung des definitiven HNSCC-Kollektivs konnten in Kooperation mit der LMU-Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie n=57 HNSCC-Patienten eingeschlossen werden, die zwischen 2013 und 2019 definitiv strahlentherapeutisch behandelt wurden und für die klinische Verlaufsdaten und Gewebeproben vorliegen. Gegenwärtig werden relevante Gewebeblöcke in der Pathologie der LMU herausgesucht.

Es wurden Sequenzierungsbibliotheken für die 3'RNA-Sequenzierung des primär-definitiv strahlentherapierten LMU-KKG-HNSCC-Kollektivs (n=99) generiert, welche extern (FA Novogene) sequenziert wurden. Die Daten wurden bereits präprozessiert und einer primärer Datenanalyse unterzogen.

Zudem wurde mit der bioinformatischen Analyse publizierter Seneszenzprogramme in den vorliegenden OMICS Datensätzen adjuvant radio(chemo)therapierter HNSCC begonnen.

Sonstiges:

Im Rahmen des medizinischen Doktorandenprogramms an der LMU (FöFoLe) konnte die im Projekt angestellte Nachwuchswissenschaftlerin einen mit Stipendium finanzierten Medizindoktoranden in einem kompetitiven Vergabeverfahren erfolgreich einwerben. Der Medizindoktorand wird am 24.03.2025 mit der Arbeit im SeniRad Projekt beginnen und ein eingebundenes Doktorandenprogramm unter Anleitung der Nachwuchswissenschaftlerin bearbeiten.

Das 2. Habjahrestreffen des Verbunds fand gemeinsam mit dem Projekt STRATUM (02NUK087) am 11.-12.12.2024 in Essen (IFZ) statt. Für den Partnerstandort HMGU nahmen Julia Hess, Daniel Samaga und Horst Zitzelsberger teil.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die geplante Weiterarbeit folgt dem Arbeitsprogramm. Die Untersuchungen zur Seneszenzinduktion und Charakterisierung verschiedener Zelltypen in QAP1.1 werden fortgeführt, um weitere Zelllinien ergänzt und RNA-Sequenzierungsdaten generiert. In QAP1.3 werden die Erweiterung der Patientenkollektive und die bioinformatische Analyse publizierter Seneszenzprogramme weitergeführt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Vortrag DEGRO Jahrestagung 2024: Hess J, Marschner S, Walz C, Baumeister P, Walter F, Klauschen F, Canis M, Belka C, Zitzelsberger H, Unger K: Inter- und intratumorale Heterogenität von Transkriptomprofil und rekonstruiertem Tumormikromilieu beim primären und rezidierten HNSCC

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universitätsklinikum Essen, Institut für Zellbiologie, Virchowstr. 173, 45122 Essen (Partnerstandort IFZ)		Förderkennzeichen: 02 NUK 086C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt SeniRad: Strahlungsinduzierte Seneszenz: Implikationen für Normalgewebstoxizität und Tumorthherapie-Versagen, Teilprojekt C		
Zuordnung zu den FuE-Feldern des Förderprogramms: Grundlegende FuE-Arbeiten in der nuklearen Sicherheits- und Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt		
Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2024 bis 31.03.2027		Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 385.312,00 EUR		Projektleiter: Prof. Verena Jendrossek

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Verbundvorhaben SeniRad widmet sich der durch ionisierende Strahlung ausgelösten zellulären Seneszenz-Antwort und deren Implikationen in der Balance zwischen Gewebsregeneration und Gewebsdegeneration nach Strahlungsexposition sowie strahlungsvermittelter Tumorkontrolle und Radiotherapie-Resistenz. Das übergeordnete Ziel von SeniRad ist die Charakterisierung von strahlungsinduzierten Seneszenz-Phänotypen und der ihnen zugrunde liegenden Regulationsmechanismen in verschiedenen Zellpopulationen von Normal- und Tumorgewebe. Das Thema der strahlungsinduzierten Seneszenz wurde aus den Ergebnissen der Vorgängerverbünde ZiSS (02NUK024) und ZiSStrans (02NUK047) entwickelt und bildet eine Verbindung zu den Projekten METABOLiST (02NUK063) und STRATUM (02NUK87).

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

AP1: Strahlungsinduzierten Seneszenz in Normalgewebszellen, Auswirkungen auf die Geweberegeneration nach Strahlenexposition sowie pathologische Prozesse in bestrahltem Normalgewebe.

AP2: Strahleninduzierte Seneszenz in Tumor-assoziierten Fibroblasten (CAFs), Bedeutung für die Radiotherapie-Resistenz.

AP3: Strahlungsinduzierte Seneszenz in Tumorzellen, Bedeutung für die Radiotherapie-Resistenz.

QAP1: Translationale Untersuchung strahlungsinduzierter seneszenten Phänotypen in OMICs-Datensätzen von klinischen Kollektiven, Mausmodellen und Zellkulturproben.

QAP2: Identifizierung von seneszenten Subpopulationen anhand von Einzelzelltechnologien auf RNA- und Proteinebene

QAP3: Nachwuchsförderung, Ausbildung, Mentoring und fachübergreifende Weiterbildung für die Nachwuchskandidat*innen

Der Projektpartnerstandort IFZ verantwortet die Bearbeitung von AP1. Folgende Ziele und Arbeitspakete wurden im Projektantrag formuliert:

- Charakterisierung strahleninduzierter Seneszenzphänotypen in Normalgewebszellen
- Funktionelle Bedeutung der Normalgewebsseneszenz für Regeneration & Pathologie
- Testung zielgerichteter protektiver senotherapeutischer Interventionsstrategien (Mausmodelle), und Validierung in klinischen Kollektiven (mit AP3 und QAP1).

Darüber hinaus trägt der Partnerstandort IFZ zu QAP3 bei.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im vorliegenden Bericht werden Arbeiten des IFZ zu AP1 vorgestellt.

Die *in vivo* und *in vitro* Arbeiten zur phänotypischen Charakterisierung der strahlungs-induzierten Seneszenz in Normalgewebszellen in Abhängigkeit von der spatio-temporalen Dynamik wurden gemäß des Arbeitsprogrammes begonnen. Bzgl. der experimentellen Arbeiten wurde in enger Abstimmung mit den Partnern LMU München und UK Frankfurt damit begonnen, verschiedene Seneszenz-relevante und Zelltyp-spezifische Antikörper zu testen sowie Protokolle zum Nachweis der Seneszenz zu optimieren und zu harmonisieren, damit die Zelltyp-spezifische Seneszenz-Entwicklung *in vitro* und *in vivo* Arbeitsgruppen-übergreifend einheitlich dargestellt und nachverfolgt werden kann. Ein besonderer Fokus lag dabei zunächst auf der Etablierung von Antikörpern für den Nachweis der Seneszenz in Gewebe-Schnitten mittels Multiplex-Färbung, sowie ersten Analysen zur Dosis- und Zeit-abhängigen Seneszenz-Induktion in verschiedenen Normalgewebszelllinien (Lungen-Fibroblasten und Epithelzellen, Endothelzellen und Keratinozyten) und deren phänotypischer Charakterisierung in komplementären *in vitro* Arbeiten. Dabei werden sukzessive auch Proben generiert, die zur weiteren Aufarbeitung (RNA-Sequenzierung bei der Fa. Novogene) an den Partner HMGU) übergeben werden. Erste (in Bezug auf die Statistik abgesicherte) *in vitro* Ergebnisse sind im nächsten Halbjahr zu erwarten.

Die naturwissenschaftliche Doktorandin (des AP1) Frau Vaanilaa Ketheeswaranathan nahm regelmäßig an den Veranstaltungen der Graduiertenschule BIOME (thematischer Schwerpunkt: Radiation Science ins Zusammenarbeit mit dem DFG Graduiertenkolleg GRK 2762) teil (QAP3.1/3.2). Zusätzliche Weiterbildungsveranstaltungen werden 2025 absolviert (QAP3.3).

Sonstiges:

Das 2. Halbjahrestreffen des Verbunds fand gemeinsam (mit dem Projekt STRATUM (02NUK087)) am 11.-12.12.2024 in Essen (IFZ) statt. Für den Partnerstandort IFZ nahmen Vaanilaa Ketheeswaranathan (Doktorandin), Diana Klein und Verena Jendrossek (Projektleiterinnen) teil.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Weiterarbeit folgt dem Arbeitsprogramm.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Kongressbeiträge

- Ketheeswaranathan V. Spatio-temporal dynamics of radiation-induced senescence and their relevance for normal tissue toxicity. Forschungstag UK Essen (intern) 2024
- Buchholzki M Limiting radiation-induced lung injury by modulating the caveolin1-senescence-axis. Forschungstag UK Essen (intern) 2024
- Buchholzki M, Stasch LM, Sevendik Z, Rudner J, Jendrossek V, Klein D. Limiting radiation-induced lung injury by modulating the caveolin1-senescence-axis. EACR 2024

Publikationen

- Entfällt (zu diesem Zeitpunkt des Projektes).

Abgeschlossene Doktorarbeiten

- Entfällt (zu diesem Zeitpunkt des Projektes).

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, Klinik für Strahlentherapie und Onkologie (Partnerstandort UKF)		Förderkennzeichen: 02 NUK 086D
Vorhabensbezeichnung: Strahlungsinduzierte Seneszenz: Implikationen für Normalgewebstoxizität und Tumortherapie-Versagen SeniRad		
Zuordnung zu den FuE-Feldern des Förderprogramms: Grundlegende FuE-Arbeiten in der nuklearen Sicherheits- und Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt		
Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2024 bis 31.03.2027		Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 359.326,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Franz Rödel

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Verbundvorhaben SeniRad widmet sich der durch ionisierende Strahlung ausgelösten zellulären Seneszenz-Antwort und deren Implikationen in der Balance zwischen Geweberegeneration und Gewebsdegeneration nach Strahlungsexposition sowie strahlungsvermittelter Tumorkontrolle und Radiotherapie-Resistenz. Das übergeordnete Ziel von SeniRad ist die Charakterisierung von strahlungsinduzierten Seneszenz-Phänotypen und der ihnen zugrunde liegenden Regulationsmechanismen in verschiedenen Zellpopulationen von Normal- und Tumorgewebe. Das Thema der strahlungsinduzierten Seneszenz wurde aus den Ergebnissen der Vorgängerverbünde ZiSS (02NUK024) und ZiSStrans (02NUK047) entwickelt und bildet eine Verbindung zu den Projekten METABOLiST (02NUK063) und STRATUM (02NUK87).

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

AP1: Strahlungsinduzierte Seneszenz in Normalgewebszellen, Auswirkungen auf die Geweberegeneration nach Strahlenexposition sowie pathologische Prozesse in bestrahltem Normalgewebe.

AP2: Strahleninduzierte Seneszenz in Tumor-assoziierten Fibroblasten (CAFs), Bedeutung für die Radiotherapie-Resistenz.

AP3: Strahlungsinduzierte Seneszenz in Tumorzellen, Bedeutung für die Radiotherapie-Resistenz.

QAP1: Translationale Untersuchung strahlungsinduzierter seneszenten Phänotypen in OMICs-Datensätzen von klinischen Kollektiven, Mausmodellen und Zellkulturproben.

QAP2: Identifizierung von seneszenten Subpopulationen anhand von Einzelzelltechnologien auf RNA- und Proteinebene

QAP3: Nachwuchsförderung, Ausbildung, Mentoring und fachübergreifende Weiterbildung für die Nachwuchskandidat*innen

Der Projektpartnerstandort UKF verantwortet die Bearbeitung von **AP2**. Folgende Ziele und Arbeitspakete wurden im Projektantrag formuliert:

- Charakterisierung des strahlungsinduzierten SAPAs in iCAFs
- Funktionelle Identifizierung von Radiotherapie-Resistenz vermittelnden SASP-Komponenten
- Aufklärung der strahlungsinduzierten SCAP-Mechanismen in CAFs
- In-vitro- und In-vivo-Testung von CAF-basierten senotherapeutischen Kombinations-therapien

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

In Kooperation mit den Konsortiums-Mitgliedern HMGU und LMU wurde ein Panel von Zelllinien des Kopf-Halsbereiches (HNSCC) mit definierter Strahlensensibilität und HPV-Status ausgetauscht und in ersten Analysen (HPVpositiv VU-SCC-147 und HPVnegativ UPCI-SCC-131) die Induktion einer Fibroblasten-Polarisierung mit konditioniertem Medium (Kultur- überständen) im Vergleich zur Gabe von rekombinantem Interleukin-1 (IL-1a) analysiert. Zur Bestimmung des Fibroblasten-Phänotyps erfolgte die Etablierung einer quantitativen PCR der Marker CD73, CD90, Interleukin 6 (IL-6), Leukemia Inhibitory Factor (LIF) und von ELISAs zur Messung der Sekretion von alpha-Muskelzellaktin (a-SMA) und LIF. konnte festgestellt werden, dass die Überstände der HNSCC-Linien sowohl einen inflammatorischen- ($IL-6^{high}$, LIF^{high}) als auch einen Myofibroblasten- ($IL-6^{low}$, $a-SMA^{high}$) Phänotyp zu induzieren vermögen. Dabei scheint das Medium der HPV- Linie UPCI-SCC-131 die Expression der Marker IL-6, LIF, CD73 und a-SMA in höherem Maße zu regulieren. Reaktive Sauerstoff Metabolite (ROS) spielen eine wesentliche Rolle in der Vermittlung einer Seneszenz. Zur Erweiterung des Methodenspektrums wurde die Messung von ROS mittels 2',7'-Dichlorodihydrofluorescein Diacetat (DCFH-DA)-Färbung an den Tagen 1, 2, 4 und 7 nach Bestrahlung in einem Durchflusszytometer (FACS) und Plattenlesegerät (ELISA Reader) an 3 Ziellinien des Brustkrebs verglichen. Dabei erwies sich das Protokoll der FACS-basierten Messung als stabil für den Nachweis einer Seneszenzinduktion, wobei die Linie mit der ausgeprägtesten Seneszenzantwort (MCF-7) auch die höchsten ROS Werte aufwies. Eine parallel bestimmte Autofluoreszenz der Tumorzellen zeigte hingegen nur geringe Intensitäts- werte.

4. Geplante Weiterarbeiten

Zuvor beschriebene Experimente (Arbeitsprogramm AP2.1) werden auf weitere Linien des Panels ausgedehnt, zusätzliche proteinchemische Methoden (ELISAs, Westernblot Analysen) etabliert und der Fibroblasten-Phänotyp mittels Next-Generation Sequencing in Zusammenarbeit mit dem HMGU verifiziert. Darüber hinaus sind erste Untersuchungen an Kopf-Hals Organoid- und entsprechender korrespondierenden Fibroblasten Kulturen vorgesehen. Zudem werden die Zellkulturen bestrahlt und die Induktion einer Seneszenz (Nachweis von b-Galactosidase, Western Blot-Analysen, RNAseq) geprüft. Im Rahmen eines Laborbesuchs (Frau Katharina Gehr, LMU) ist zudem vorgesehen, die ROS Messungen auch an Zellen des Normalgewebes (Endothelzellen, Epithelzellen und Fibroblasten) als Voraussetzung einer gemeinsam geplanten Publikation durchzuführen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Bisher wurden keine Kongressbeiträge, Berichte oder Veröffentlichungen publiziert. Die Promotionsarbeit von Herrn Elia Heid befindet sich in der Anfangs-/Etablierungsphase.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Charite – Universitätsmedizin Berlin (Partnerstandort CUM)		Förderkennzeichen: 02 NUK 086E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt SeniRad: Strahlungsinduzierte Seneszenz: Implikationen für Normalgewebstoxizität und Tumorthérapie-Versagen, Teilprojekt E		
Zuordnung zu den FuE-Feldern des Förderprogramms: Grundlegende FuE-Arbeiten in der nuklearen Sicherheits- und Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt		
Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2024 bis 31.03.2027		Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 195.575,64 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Nils Blüthgen

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Verbundvorhaben SeniRad widmet sich der durch ionisierende Strahlung ausgelösten zellulären Seneszenz-Antwort und deren Implikationen in der Balance zwischen Geweberegeneration und Gewebsdegeneration nach Strahlungsexposition sowie strahlungsvermittelter Tumorkontrolle und Radiotherapie-Resistenz. Das übergeordnete Ziel von SeniRad ist die Charakterisierung von strahlungsinduzierten Seneszenz-Phänotypen und der ihnen zugrunde liegenden Regulationsmechanismen in verschiedenen Zellpopulationen von Normal- und Tumorgewebe. Das Thema der strahlungsinduzierten Seneszenz wurde aus den Ergebnissen der Vorgängerverbünde ZiSS (02NUK024) und ZiSStrans (02NUK047) entwickelt und bildet eine Verbindung zu den Projekten METABOLiST (02NUK063) und STRATUM (02NUK87).

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

AP1: Strahlungsinduzierten Seneszenz in Normalgewebszellen, Auswirkungen auf die Geweberegeneration nach Strahlenexposition sowie pathologische Prozesse in bestrahltem Normalgewebe.

AP2: Strahleninduzierte Seneszenz in Tumor-assoziierten Fibroblasten (CAFs), Bedeutung für die Radiotherapie-Resistenz.

AP3: Strahlungsinduzierte Seneszenz in Tumorzellen, Bedeutung für die Radiotherapie-Resistenz.

QAP1: Translationale Untersuchung strahlungsinduzierter seneszenten Phänotypen in OMICs-Datensätzen von klinischen Kollektiven, Mausmodellen und Zellkulturproben.

QAP2: Identifizierung von seneszenten Subpopulationen anhand von Einzelzelltechnologien auf RNA- und Proteinebene

QAP3: Nachwuchsförderung, Ausbildung, Mentoring und fachübergreifende Weiterbildung für die Nachwuchskandidat*innen

Der Projektpartnerstandort CUB verantwortet die Bearbeitung von **QAP2**. Folgende Ziele und Arbeitspakete wurden im Projektantrag formuliert:

- Etablierung von Transkriptom-Einzelzell-Assays für die verschiedenen Modellsysteme.
- Analyse von Einzelzell-Transkriptomen nach Bestrahlung zur Identifikation von relevanten Genen und Prozessen.
- Etablierung von CyTOF-Assays zur zeitlich aufgelösten Messung in der Massencytometrie.
- Messung und Modellierung von zeitaufgelösten CyTOF-Analysen der Seneszenz-Phänotypen und relevanten Signalwege.

Darüber hinaus trägt der Partnerstandort CUB zu QAP3 bei.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Normalisierungsmethoden für quantitative CyTOF-Messungen

Die Arbeiten an den Normalisierungsmethoden, die Voraussetzung für die quantitative Messung von Signalen mittels CyTOF sind, wurden abgeschlossen und final publiziert (Astaburuaga-Garcia et al., 2024).

Etablierung transkriptioneller Signaturen der Seneszenz

Im Berichtszeitraum wurde die Etablierung von Methoden zur Generierung transkriptioneller Signaturen der Seneszenz begonnen. Ursprünglich wurde die SMART-Seq-Technologie als vielversprechend identifiziert. Es stellte sich jedoch heraus, dass zur Gewinnung einer ausreichenden Anzahl seneszenten Zellen eine Fixierung notwendig ist. Diese führte nach der Sortierung mittels Flow-Cytometrie zu einem Verlust intakter mRNA, die für SMART-Seq erforderlich ist. Daher wurden alternative Ansätze geplant und getestet. Als vielversprechend erwiesen sich Probe-basierte scRNA-seq-Methoden, die auch auf fixierten Zellen sehr gut funktionieren. Die kritische Evaluation dieser Methode zeigte, dass mehr Zellen untersucht werden können, wodurch robustere Signaturen generiert werden. In Zusammenarbeit mit der LMU und dem HMGU wurden Vorversuche unternommen, um das Hauptexperiment, das für Q2/2025 geplant ist (siehe Abschnitt 4), vorzubereiten.

Untersuchung von Signaturen der Strahlenresistenz

Des Weiteren wurden Arbeiten zur Untersuchung von Signaturen, die mit der Strahlenresistenz korrelieren, an klinischen Kohorten fortgesetzt. Unter anderem wurden mittels Einzelzellansätzen Signaturen etabliert, die bestimmte inflammatorische Genexpressionsprogramme quantifizieren. Es zeigte sich, dass eine spezifisch für Hals-Kopf-Tumoren etablierte Signatur der Interferon-Antwort eine gute Korrelation mit dem progressionsfreien Überleben aufweist. Entsprechende Analysen sollen im Q1/2025 weitergeführt und, wenn möglich, abgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4).

Sonstiges

Der Kooperationsvertrag wurde abgeschlossen.

Ein sehr produktives Konsortialmeeting fand am 11./12.12. in Essen statt, es nahmen Nils Blüthgen (Projektleiter) und eine Projektmitarbeiterin teil. Hier wurden Details der Zusammenarbeit insbesondere bei der Probengenerierung für die Seneszenzsignaturen abgesprochen. Am 17.12. fand eine Videokonferenz mit HMGU und LMU teil, um die Protokolle für die Probenaufbereitung und Einzelzellsequenzierung zu finalisieren.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im 1. HJ 2025 sollen insbesondere die Arbeiten an den inflammatorischen Signaturen abgeschlossen und zur Publikation vorbereitet und eingereicht werden. Auch sollen die Arbeiten zur Etablierung einer Seneszenzsignatur weitergeführt werden. Parallel dazu werden die Methoden zur CyTOF-Probenaufbereitung, sowie zum Multiplexing optimiert.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Kongressbeiträge

- keine

Publikationen

(peer reviewed, vorher als preprint auf BioRxiv).

Rosario Astaburuaga-García, Thomas Sell, Samet Mutlu, Anja Sieber, Kirsten Lauber, Nils Blüthgen: RUCova: Removal of Unwanted Covariance in mass cytometry data

Bioinformatics, Volume 40, Issue 11, November 2024, btae669,

<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btae669>

Abgeschlossene Doktorarbeiten

- keine

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Helmholtz Zentrum München GmbH, Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt	Förderkennzeichen: 02 NUK 087
Vorhabensbezeichnung: STRATUM - Bedeutung metabolischer Subtypen in Tumoren für die therapeutische Strahlenantwort	
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlegende FuE-Arbeiten in der nuklearen Sicherheits- und Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt im Rahmen des Förderkonzeptes „Grundlagenforschung Energie 2020+“	
Laufzeit des Vorhabens: 01.05.2024 bis 30.04.2027	Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.143.209,00 EUR	Projektleiter: Dr. rer. nat. Martin Selmansberger

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das übergeordnete Ziel dieses Projekts ist die Charakterisierung von zellulären Stoffwechselprozessen der Tumorzellen und individueller Zelltypen des Tumormikromilieus bei HNSCC sowie die Modulation der therapeutischen Strahlenantwort basierend auf metabolischen Veränderungen. Ausgehend von den beobachteten metabolischen Subtypen auf Basis von bulk-RNAseq Daten, wird die individuelle metabolische Profilierung von Tumorzellen und Zellen des Tumormikromilieus angestrebt, die in Vorarbeiten in Kopf-Hals-Tumorkollektiven adjuvant behandelter Patienten/-innen identifiziert wurden und eine unterschiedliche strahlentherapeutische Antwort hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens zeigten. Es soll basierend auf Ergebnissen aus dem METABOLiST Projekt (02NUK061) ein metabolischer Pathway genauer untersucht und validiert werden, um dessen Potential für eine Modulation der therapeutischen Strahlenantwort durch eine gezielte Beeinflussung einer metabolischen Zielstruktur dieses Pathways zu überprüfen.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

In AP1 soll mittels bioinformatischer, maschineller (Lern-) Methoden (Dekonvolutionsanalysen), sollen die individuellen Expressionsprofile von Tumorzellen und Zellen des Tumormikromilieus aus vorliegenden bulk-RNAseq Datensätzen (adjuvant und definitiv) strahlentherapierter Kollektive generiert werden, um eine Zelltyp-spezifische metabolische Profilierung ermöglichen. Hierfür stehen sowohl RNAseq Datensätze aus klinischen Patienten/-innen Kollektiven als auch publizierte Datensätze zur Verfügung. Basierend auf digitaler Zytometrie soll die metabolische Charakterisierung der Tumormikroumgebung in den metabolischen Subtypen durchgeführt werden und Unterschiede zwischen zwei metabolischen Subtypen bei HPV-negativen Tumoren mit unterschiedlicher Radioresistenz identifiziert werden. Die Erkenntnisse aus der digitalen Zytometrie für individuelle Zelltypen im Tumormikromilieu sollen durch (immun-) histologische Analysen an vorliegenden Proben aus klinischen Tumorkollektiven ergänzt und validiert werden. Eine metabolische Subtypisierung von definitiv bestrahlten Tumorkollektiven soll auf Basis von RNAseq Daten erfolgen und dabei ebenfalls eine Assoziation der metabolischen Subtypen mit der therapeutischen Strahlenantwort untersucht werden.

In AP2 soll eine potenzielle Zielstruktur im Glycanmetabolismus von HPV-negativen Tumoren (identifiziert in METABOLiST 02NUK061) unter Verwendung von *in vitro* Modellen (3D-Kultur, Co-Kulturen) genauer charakterisiert und die Strahlenantwort nach Perturbation dieser Zielstruktur untersucht werden. Hierzu steht ein umfassend charakterisiertes Panel an Kopf-Hals Tumorzelllinien mit Zuordnung metabolischer Subtypen zur Verfügung. Unter Verwendung von *in vitro* Modellen soll sowohl die Kontakt- als auch die Botenstoff-abhängige

Wechselwirkung zwischen Tumorzellen und Cancer Associated Fibroblasts (CAFs, gewonnen aus Primärkulturen) aus dem TMM unter dem Einfluss von ionisierender Strahlung untersucht werden. Die gewonnenen Erkenntnisse sollen nachfolgend zum beantragten Projekt zur Etablierung von präklinischen *in vivo* Modellen (orthotope Xenografts) beitragen.

In AP3 soll der HPV-assoziierte metabolische Subtyp genauer untersucht werden, indem HPV-positive Tumorkollektive metabolisch charakterisiert und auf das Vorliegen distinkter Risikogruppen für das strahlentherapeutische Ansprechen untersucht werden. Zusätzlich soll ein möglicher Zusammenhang systemischer Stoffwechselerkrankungen mit der Therapieantwort von HPV-getriebenen HNSCC in diesen Tumorkollektiven näher beleuchtet werden. Hierfür sollen detaillierte Patientendaten zu den bestehenden klinischen Kollektiven aus dem LMU-Klinikum herangezogen werden, um metabolische Aktivitäten in Tumorzellen Zellen des Tumormikromilieus und deren Assoziation mit dem strahlentherapeutischen Ansprechen von Tumoren in Patienten/-innen mit und ohne systemischen Stoffwechselerkrankungen aufzuklären. Die erforderlichen klinischen Daten zu den HPV-positiven Tumorkollektiven sollen in Kooperation mit dem LMU Uniklinikum München und der Western University Ontario erhoben werden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Zwei Promovierende haben zum 01.09.2024 ihre Doktorarbeitsprojekte im Rahmen des SRATUM Projekts begonnen und sind sowohl in die Graduierten Schulen am HMGU und der LMU eingebunden und als Promovierende an der medizinischen Fakultät der LMU München immatrikuliert. Es wurde neben einer Einführung in die Hintergründe des Projekts ein konkreter Arbeitsplan für die beiden Promotionsprojekte erarbeitet, wobei die die beiden Doktorarbeiten AP1 bzw. AP2 zugeordnet sind.

AP1: Für die geplante Anwendung von digitalen Zytometrie-Algorithmen wurde ein Arbeitsplan für die Generierung von sog. *In vitro* bulk-Tumor RNA-Sequenzierungsdaten und deren Auswertung zur Evaluation von verschiedenen bioinformatischen, digitalen Zytometriemethoden entwickelt. Hierzu werden im Labor definierten Mischungen von verschiedenen Zelltypen hergestellt und mittels RNA-Sequenzierung analysiert. Auf Basis dieser Daten können wird die bioinformatische Methode ausgewählt, die im weiteren Projektablauf zur Adressierung der biologischen Fragestellungen verwendet wird.

AP2: Es wurden Vorarbeiten für zur Etablierung der *in vitro* Modelle aus Tumorzellen und Fibroblasten durchgeführt und eine Versuchsplan zur Erfassung der Interaktionen zwischen Tumorzellen, die den jeweiligen metabolischen Subtypen zugeordnet sind, und Fibroblasten erstellt und alles notwendigen Materialien dafür bestellt. Zur geplanten Integration von massenspektrometrischen Metabolit-Level-Daten und RNAseq Daten, wurden verschieden Konzepte zur Annotation und folgenden Netzwerkintegration erarbeitet. Erste Analysen weisen auf eine hohe Qualität der vorliegenden hin.

Dr. Martin Selmansberger hat zudem am gemeinsamen Projekttreffen von STRATUM und des SeniRad-Konsortialprojektes im Dezember in Essen teilgenommen. Es wurden gemeinsame Fragestellungen und Synergien identifiziert, die im Weiteren Projektablauf durch diverse Kooperationsprojekte vertieft werden sollen. Hierzu zählt unter anderem die Untersuchung von Fibroblasten und sog. Cancer-associated-fibroblasts (CAFs).

Im Berichtszeitraum wurden neue RNA-Sequenzierungsdaten (n~50) zur Erweiterung des vorliegenden adjuvanten HNSCC Kollektives generiert. Die Daten sind von hoher Qualität. Dieses klinische Kollektiv und ist somit das größte adjuvant behandelte HNSCC Patientenkollektive, welches zur Adressierung von Fragestellungen in der translationalen Strahlenforschung herangezogen werden kann.

4. Geplante Weiterarbeiten

Weitere Aufarbeitung der asservierten Gewebeproben (Makrodissektion, Nukleinsäureextraktion) zur Erweiterung der klinischen Kollektive. Etablierung der *in vitro* Modellen und Umsetzung des Versuchsplans zur Untersuchung der Tumorzell-Fibroblasten Interaktion in Abhängigkeit der metabolischen Subtypen (AP2). Generierung von RNA-Sequenzierungsdaten und Erfassung diverser zytometrischer Endpunkte in den *in vitro* Modellsystemen. Erstellung der *in vitro* bulk-Tumor Proben, bestehend aus definierten

Mischungen von Tumorzellen, Fibroblasten, normalen Keratinozyten, und Immunzelllinien und Generierung der RNAseq Daten zur Evaluierung der bioinformatischen, digitalen Zytometriemethoden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

- Kickoff-Meeting 18.-19.07.2024 in Schloss Fürstenried
Präsentation STRATUM Projekt (Vortrag)
- Projekttreffen STRATUM + SeniRad 11./12.12.2024

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf		Förderkennzeichen: 02 NUK 090A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt NeuStaRT: Neue innovative Strategien zur Radiosensitivierung von Medulloblastomen, Teilprojekt A		
Zuordnung zu den FuE-Feldern des Förderprogramms: „Grundlegende FuE-Arbeiten in der nuklearen Sicherheits- und Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt im Rahmen des Förderkonzeptes zur Förderung von Zuwendungen im Rahmen des 7. Energieforschungsprogramms der Bundesregierung in der nuklearen Sicherheitsforschung und der Strahlenforschung“		
Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2024 bis 31.03.2028		Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.220.135,00 EUR		Projektleiter: Dr. Nina Struve

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Im Verbundprojekt „NeuStaRT“ sollen neue zielgerichtete und innovative multimodale Therapiekonzepte entwickelt werden, um die Prognose von Medulloblastom-Patient:innen zu verbessern. Eigene Vorarbeiten belegen in-vitro und ex-vivo, dass molekulares Targeting von PARP1/2 zur Erhöhung der zellulären Strahlenempfindlichkeit durch die Hemmung der DNA-Reparatur führt. Das konkrete Ziel des Verbundprojektes ist die in-vivo Validierung der Effektivität der Kombination von Bestrahlung mit molekularem Targeting von PARP1/2 in präklinischen Modellen (Teilprojekt 1) sowie die Analyse der Neurotoxizität in nicht-tumortragenden, sich in der neurokognitiven Entwicklung befindenden Mäusen (Teilprojekt 2). Darüber hinaus sollen über die Analyse von Stoffwechselwegen in-vitro sowie ex-vivo potenzielle neue Zielstrukturen für Wirkstoffe identifiziert und validiert werden, die zu einer Radiosensitivierung führen (Teilprojekt 3). Ziel ist es nachzuweisen, dass die Strahlenbehandlung durch PARPi in-vivo effektiv und sicher ist um damit den Weg in eine klinische Prüfung zu ermöglichen.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspaket

Das Projekt NeuStaRT gliedert sich in drei Teilprojekte: Teilprojekt 1 und 2 werden am UKE, Teilprojekt 3 am Universitätsklinikum Essen durchgeführt.

Teilprojekt 1: Validierung der radiosensitivierenden Wirkung von PARP-Inhibition (PARPi) in Patient-derived Xenograft (PDX)-Modellen der Hochrisikogruppe Gruppe 3, MYC-amplifiziert.

Teilprojekt 2: Analyse der Auswirkungen der Kombinationstherapie auf die neurokognitive Entwicklung in-vivo mittels verhaltensbiologischer Tests. Zeitgleich werden mechanistische Analysen zur Toxizität in Normalgewebe durchgeführt.

Teilprojekt 3: Untersuchung der zielgerichteten Modulation tumorspezifischer metabolischer Veränderungen zur Radiosensitivierung von Medulloblastomen sowie Identifikation von Stoffwechselwegen, die mit der Strahlenantwort und dem subtypspezifischen therapeutischen Ansprechen assoziiert sind.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Das Kick-Off Meeting mit den Verbundpartner:innen sowie den Vertreterinnen des PTKAs hat am 26.9.2024 erfolgreich stattgefunden. Derzeit wird ein Online-Meeting der Verbundpartner:innen sowie der Vertreterinnen des PTKA für Anfang März geplant im Rahmen dessen der Projektfortschritt vorgestellt werden soll. Hierfür wird vorab eine Agenda erstellt und an alle Teilnehmer:innen geschickt.

Die Fallzeitplanung für den Tierversuchsantrag (TV-A) zum Teilprojekt 1 (Radiotherapie und PARP-Inhibition) konnte im Januar erfolgreich abgeschlossen werden. Leider kam es hierbei zu einer deutlichen Verzögerung, da der Mitarbeiter aus der Biometrie mit dem der TV-A und die Fallzahlplanung initial besprochen worden war, langzeiterkrankt ist und ein Mitarbeiterwechsel stattfinden musste. Der TV-A wird nun zur internen Vorbegutachtung der Forschungstierhaltung des UKEs geschickt.

Der TV-A zum Teilprojekt 2 (Neurokognition) wurde finalisiert und liegt der Behörde für Justiz und Verbraucherschutz vor und soll bis spätestens zum 06.03.2025 begutachtet worden sein.

Die Personaleinstellung von Frau Nele Köppen wurde organisiert. Sie wird am 24.01.2025 ihre Masterarbeit verteidigen und am 01.02.2025 mit ihrer Doktorarbeit in unserer Arbeitsgruppe anfangen.

Außerdem konnten wir erfolgreich zum November/Dezember 2024 drei wissenschaftliche Hilfskräftestellen mit Studentinnen besetzen, die derzeit im Labor eingearbeitet werden und im April den Mauskurs am UKE absolvieren werden. So können sie wie geplant bei den aufwendigen Tierversuchen unterstützen.

Derzeit finden im Rahmen von TP2 diverse Etablierungsarbeiten statt. Frau Mirja Gerbach hat im Oktober 2024 das Labor von unserem Kooperationspartner Kornelius Kerl besucht, um dort die Generierung von Forebrain Organoiden zu erlernen. Des Weiteren wurden bereits Organoide bestrahlt und mit PARP-Inhibitoren behandelt. Diese Organoide werden derzeit bei uns im Labor geschnitten und mittels Immunfluoreszenz gefärbt.

Darüber hinaus hat Frau Mirja Gerbach im November 2024 die Arbeitsgruppe von Herrn Matschke besucht, um im Rahmen des Technologietransfers den CAM-Assay zu erlernen. Vor diesem Hintergrund erfolgte dann im Anschluss die Suche nach geeigneten Zuchtbetrieben in der Umgebung. Derzeit erfolgt die Etablierung des CAM-Assays für primäre sowie etablierte Zelllinien in unserer Arbeitsgruppe.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die geplante Weiterarbeit folgt dem Arbeitsprogramm.

5. Berichte, Veröffentlichungen

N. Struve: Vortrag auf dem Symposium der jDeGBS 09/2024: *„Inhibition of PARP results in highly effective radiosensitization of MYC-amplified medulloblastomas“*

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universitätsmedizin-Essen - Universitätsklinikum	Förderkennzeichen: 02 NUK 090B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt NeuStaRt: Neue innovative Strategien zur Radiosensitivierung von Medulloblastomen, Teilprojekt B	
Zuordnung zu den FuE-Feldern des Förderprogramms: Grundlegende FuE-Arbeiten in der nuklearen Sicherheits- und Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt im Rahmen des Förderkonzeptes zur Förderung von Zuwendungen im Rahmen des 7. Energieforschungsprogramms der Bundesregierung in der nuklearen Sicherheitsforschung und der Strahlenforschung	
Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2024 bis 31.03.2028	Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 531.380,00 EUR	Projektleiter: PD Dr.rer.nat. Johann Matschke

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Im Verbundprojekt „NeuStaRT“ sollen neue zielgerichtete und innovative multimodale Therapiekonzepte entwickelt werden, um die Prognose von Medulloblastom-Patient:innen zu verbessern. Eigene Vorarbeiten belegen *in-vitro* und *ex-vivo*, dass molekulares Targeting von PARP1/2 zur Erhöhung der zellulären Strahlenempfindlichkeit durch die Hemmung der DNA-Reparatur führt. Das konkrete Ziel des Verbundprojektes ist die *in-vivo* Validierung der Effektivität der Kombination von Bestrahlung mit molekularem Targeting von PARP1/2 in präklinischen Modellen (Teilprojekt 1) sowie die Analyse der Neurotoxizität in nicht-tumortragenden, sich in der neurokognitiven Entwicklung befindenden Mäusen (Teilprojekt 2). Darüber hinaus soll über die Analyse von Stoffwechselwegen *in-vitro* sowie *ex-vivo* potenzielle neue Zielstrukturen für Wirkstoffe identifiziert und validiert werden, die zu einer Radiosensitivierung führen (Teilprojekt 3). Ziel ist es nachzuweisen, dass die Strahlenbehandlung durch PARPi *in-vivo* effektiv und sicher ist und damit den Weg in eine klinische Prüfung zu ermöglichen.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Das Projekt NeuStaRT gliedert sich in drei Teilprojekte: Teilprojekt 1 und 2 werden am UKE, Teilprojekt 3 am Universitätsklinikum Essen durchgeführt.

Teilprojekt 1: Validierung der radiosensitivierenden Wirkung von PARP-Inhibition (PARPi) in Patient-derived Xenograft (PDX)-Modellen der Hochrisikogruppe Gruppe 3, MYC-amplifiziert.

Teilprojekt 2: Analyse der Auswirkungen der Kombinationstherapie auf die neurokognitive Entwicklung *in-vivo* mittels verhaltensbiologischer Tests. Zeitgleich werden mechanistische Analysen zur Toxizität in Normalgewebe durchgeführt.

Teilprojekt 3: Untersuchung der zielgerichteten Modulation tumorspezifischer metabolischer Veränderungen zur Radiosensitivierung von Medulloblastomen sowie Identifikation von Stoffwechselwegen, die mit der Strahlenantwort und dem subtypspezifischen therapeutischen Ansprechen assoziiert sind.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum konnte die Zusammenarbeit zwischen den Verbundpartnern weiter intensiviert und signifikante Fortschritte in den Teilprojekten (TP) erzielt werden. Herr Rohit Mallick wurde planmäßig zum 02.09.2024 als Doktorand für TP3 eingestellt. Das Kick-off-Meeting des Verbunds fand erfolgreich am 26.09.2024 am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) statt. Dabei wurden zentrale Punkte der weiteren Zusammenarbeit sowie spezifische Anforderungen für die technologischen Transfers besprochen und abgestimmt. Nach dem Kick-off-Meeting wurden Medulloblastom-Zelllinien vom UKE nach Essen transferiert und dort erfolgreich von Herrn Mallick in Kultur genommen. Erste Charakterisierungsexperimente der Zelllinien wurden durchgeführt und befinden sich derzeit in der Auswertung. Parallel dazu hat die Etablierung der Zelllinien in einem CAM-Modell begonnen, wobei erste vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich des Wachstums und der Tumorentwicklung erzielt wurden.

Im Rahmen des Technologietransfers reiste Frau Mirja Gerbach, Doktorandin aus Hamburg (TP2), am 14. und 15. November nach Essen, um die CAM-Modell-Methode zu erlernen. Zurzeit starten erste Experimente zur Charakterisierung metabolischer Veränderungen in Medulloblastom-Zelllinien nach Bestrahlung. Diese Arbeiten sollen in den kommenden Monaten intensiviert werden, um die Auswirkungen der Strahlentherapie auf Tumorwachstum und -metabolismus besser zu verstehen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die geplante Weiterarbeit folgt dem Arbeitsprogramm.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH Planckstraße 1, 64291 Darmstadt	Förderkennzeichen: 02 NUK 091A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ENDORSE: Einfluss von (dicht-)ionisierender Strahlung auf die immunmodulatorische Wirkung des Komplementsystems: Neue Perspektiven für Gesundheitsschutz und Tumorthherapie, Teilprojekt A	
Zuordnung zu den FuE-Feldern des Förderprogramms: Förderung von Zuwendungen im Rahmen des 7. Energieforschungsprogramms „Innovationen für die Energiewende“ der Bundesregierung in der nuklearen Sicherheitsforschung und der Strahlenforschung	
Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2024 bis 31.05.2028	Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 782.706,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Claudia Fournier

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

In diesem Projekt soll der Einfluss (dicht-)ionisierender Strahlung auf die immunmodulatorische Wirkung des Komplementsystems untersucht werden. Bei Sarkomen wirkt Komplement tumorfördernd. Obwohl diese mit Strahlentherapie behandelt werden, ist kaum bekannt, wie sich eine Strahlenexposition auf die Bildung und Bindung von Komplement auswirkt. Da sich Sarkome häufig in der Nähe von Risikoorganen befinden, sollte eine volumenkonforme Strahlentherapie unter Verwendung von dicht-ionisierender Partikelstrahlung von Vorteil sein. Die Rolle des Komplementsystems nach Bestrahlung soll in einem syngenem Sarkom-Mausmodell untersucht werden, indem eine intakte mit einer inaktivierten Komplement-Kaskade verglichen wird. Gemeinsamkeiten und Unterschiede für Photonen und Kohlenstoffionen sollen herausgearbeitet und durch mechanistische Untersuchungen ergänzt werden.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

AP1 untersucht sowohl *in vitro* als auch *in vivo* die systemische Wirkung von Bestrahlung, sowie solche Effekte die außerhalb des bestrahlten Volumens auftreten („out-of-field“):

- *In vitro* Charakterisierung der Modellzelllinie hinsichtlich Komplementaktivierung
- Quantifizierung der systemischen Effekte auf Tumoren
- Immunphänotypisierung Metastasen-infiltrierender Zellen

AP2 charakterisiert das Modellsystem im Hinblick auf potentiell *in vivo* auftretende synergistische Effekte von Bestrahlung und Komplementsystem, wobei es im Wesentlichen um direkte bzw. lokaler Strahleneffekte auf Tumorzellen bzw. Tumore geht:

- *In vitro* Charakterisierung der Modellzelllinie
- *In vivo* Etablierung des Modells hinsichtlich der Eignung zur Bestrahlung
- Tumorstadiumsverhalten nach Bestrahlung
- Immunphänotypisierung Tumor-infiltrierender Zellen

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Rahmen von AP1 und AP2 wurden folgende Schritte eingeleitet und erste experimentelle Arbeiten begonnen:

1. Etablierung von Protokollen

- Optimierung der Protokolle zur Analyse von reguliertem Zelltod (RCD) und Mechanismen (Apoptose, Nekroptose, Ferroptose, Autophagie), Testen von Antikörpern
- Etablierung eines Protokolls zur Analyse der Vaskularisierung, Bild-Aufnahmen von Tumor und Niere einer Maus mit Mikro-Computertomographie (μ CT).

2. *In vitro*-Untersuchungen an Sarkomzellen (MN/MCA1)

In-vitro-Daten deuten auf eine höhere Wirksamkeit von Kohlenstoffionen-Bestrahlung hin, sowohl unter Normoxie als auch unter Hypoxie (1% Sauerstoff). Dies zeigte sich für eine immunstimulierende Reaktion mit einer dosisabhängigen Erhöhung der Freisetzung von immunogenen Zelltodfaktoren und „damage-associated patterns“ (DAMPs, Calreticulin, HMGB1). Gleichzeitig wird das Komplementsystem stärker aktiviert. Im Gegensatz zu Röntgenstrahlen erhöhten Kohlenstoff-Ionen nicht die Oberflächen-Expression des Rezeptors für SDF-1 (CXCR4-Rezeptor), einer Schlüsselkomponente der Hypoxie-Signalgebung in der Tumor-Mikroumgebung. Proben zur Analyse der Expression von Oberflächenmolekülen (MHC-I, RAE-1, PD-L1) mit Kohlenstoffionen wurden vorbereitet. Außerdem wurden bestrahlte Proben (Röntgenstrahlung und Kohlenstoffionen zur Analyse von Neoantigenen vorbereitet und die Messung und Auswertung mit AP3 geplant.

3. Untersuchungen am Sarkom-Mausmodell (*in vivo*)

Ein Pilotexperiment zur Bestimmung des Tumorwachstums und der Metastasierung nach subkutaner Injektion in das Hinterbein wurde durchgeführt, und ein künftiger Bestrahlungszeitpunkt wurde festgelegt. Da das Wachstumsverhalten einem intramuskulär injizierten Tumor ähnelt, wurde mit der Etablierung der Injektion in die Flanke begonnen.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1 und AP2:

1. *In vitro*-Untersuchungen an Sarkom Zellen (MN/MCA1)

Geplant ist, das etablierte RCD-Protokoll mit Röntgen-Bestrahlung zu testen, um die Frage zu beantworten, ob es zu einer Verschiebung bei der Induktion von Zelltod kommt oder ein Trend bei Erhöhung der Dosis zu beobachten ist. In Folge sollen Kohlenstoffionen getestet werden.

Weitere Proben zur Bestimmung von Neoantigenen sollen gesammelt werden, u.a. von zwei anderen Zelllinien mit unterschiedlich ausgeprägter Immunogenität. Ein Röntgenexperiment zur Expression von Oberflächenmolekülen (MHC-I, RAE-1, PD-L1) ist geplant. In den Zelllinien wird das klonogene Überleben für beide Strahlenqualitäten bestimmt werden. Die Analyse der Vaskularisierung soll in weiteren Tumoren fortgesetzt werden (μ CT, Bestimmung von entsprechenden Gefäßparametern in WT- und C3^{-/-} Mäusen). Die Strahleneffekte auf die Expression CXCR4-Rezeptors soll für Normoxie und Hypoxie verglichen werden.

2. Untersuchungen am Sarkom-Mausmodell (*in vivo*)

Das Tumorwachstum und die Metastasierung werden in drei weiteren Experimenten untersucht, in denen die Tumorzellen subkutan in die Flanke und intramuskulär in das Hinterbein injiziert werden. Weiterhin wird eine räumlich aufgelöste Analyse der tumorinfiltrierenden Leukozyten durchgeführt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Universitätsklinikum – Klinik für Strahlentherapie – Arbeitsgruppe Translationale Strahlenbiologie; UKER	Förderkennzeichen: 02 NUK 091B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ENDORSE: Einfluss von (dicht-)ionisierender Strahlung auf die immunmodulatorische Wirkung des Komplementsystems: Neue Perspektiven für Gesundheitsschutz und Tumorthherapie, Teilprojekt B	
Zuordnung zu den FuE-Feldern des Förderprogramms: Förderung von Zuwendungen im Rahmen des 7. Energieforschungsprogramms „Innovationen für die Energiewende“ der Bundesregierung in der nuklearen Sicherheitsforschung und der Strahlenforschung	
Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2024 bis 31.05.2028	Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 586.129,00 EUR	Projektleiter: Dr. Michael Rückert

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Komplementsystem ist Teil des angeborenen Immunsystems und beeinflusst die Entstehung und Entwicklung von Tumoren, die Wirksamkeit von Tumorthapien und die Antwort auf Stressoren. Bislang ist der Einfluss ionisierender Strahlung auf das Komplementsystem im Allgemeinen weitgehend unverstanden. Das Gesamtziel des Verbundprojektes ist es deshalb, mit *in vitro* und *in vivo* Modellsystemen die Auswirkungen einer Exposition mit ionisierender Strahlung auf das Komplementsystem zu erarbeiten. Das soll grundsätzlich klären, wie Bestrahlung die Expression bzw. Aktivierung des Komplements und damit potentiell die Entstehung von Sekundärtumoren beeinflusst und unter welchen Bedingungen eine therapeutische Bestrahlung von Sarkomen, insbesondere auch mittels Kohlenstoffionen, mit einer Inhibition des Komplementsystems verbessert werden kann. Anhand von *in vivo* Experimenten (AP1&2 des Verbunds) soll mit Wildtyp-Mäusen und Mäusen, die ein Defizit in der Komplementkaskade aufweisen (C3-/-), ein kausaler Zusammenhang zwischen beobachteten Effekten und dem Komplementsystem hergestellt werden. In Teilprojekt B sollen dazu begleitende Untersuchungen durchgeführt werden, die die systemische Anti-Tumor-Immunantwort und die Modulation des Komplementsystems charakterisieren. Außerdem soll durch *in vitro* Versuche geklärt werden, wie ionisierende Strahlung die Freisetzung, Aktivierung und Bindung durch Tumorzellen und (Tumor-assoziierte) Fibroblasten von Komplementfaktoren beeinflusst und wie sich das wiederum auf Antigen-präsentierende Zellen (APCs), wie dendritische Zellen, oder Makrophagen auswirkt. Das liefert weiteres mechanistisches Verständnis und beleuchtet erstmals die Relevanz des Komplementsystems für den Gesundheitsschutz nach einer Strahlenexposition.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Zu den *in vivo* Versuchen wird eine begleitende Immunphänotypisierung der Immunzellen im Blut und der Milz, als auch eine Analyse von Zytokinen und Komplementproteinen im Serum durchgeführt werden, um die Strahlentherapie-induzierte systemische Anti-Tumor-Immunantwort genauer charakterisieren zu können. Diese Untersuchungen werden durch zusätzliche *in vitro*-Experimente in Sarkom-, Melanom und Brustkrebszellen, sowie (Tumor-assoziierten) Fibroblasten ergänzt, die die Freisetzung, Aktivierung, Modulation und Bindung von Komplement durch diese Zellen nach Bestrahlung klären. Außerdem wird die Auswirkung dieser Effekte auf APCs (Makrophagen, dendritische Zellen) analysiert.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Dr. Michael Rückert hatte planmäßig im Q1/2024 sein Habilitationsverfahren gestartet. Im Q3/4 hat er dafür erfolgreich am Kompaktkurs Hochschuldidaktik des Fortbildungszentrum Hochschullehre der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg teilgenommen und dafür das für die Habilitation nötige Zertifikat Hochschullehre der Bayerischen Universitäten erlangt. Herr Magnus Trottnow hat im Rahmen seiner medizinischen Doktorarbeit erste Versuche zur Untersuchung der Expression von Komplement-regulatorischen Proteinen auf der Tumorzelloberfläche nach Bestrahlung anhand von drei Tumorzelllinien (B16 Melanom-, 4T1 Brustkrebs- und MN/MCA-1 Sarkomtumorzelllinien) durchgeführt. Die Daten zeigen, dass nur eine hohe Strahlendosis (10 Gy) zu einer signifikant erhöhten Expression bei den untersuchten Tumorentitäten führt. Außerdem wurden von diesen Versuchen Proben zur zukünftigen Analyse der Genexpression und Freisetzung von weiteren Komplement- und Komplement-regulatorischen Proteinen gewonnen. Der Assay zur Vermessung der Komplementdeposition (C3) auf der Tumorzelloberfläche kurz nach Bestrahlung lieferte keinen Hinweis darauf, dass ionisierte Strahlung unmittelbar zu einer veränderten Bindung von C3b führt. Zusätzlich wurde die Isolation von Normalgewebsfibroblasten aus Haut und Lunge von Mäusen und deren anschließende Kultivierung *in vitro* etabliert. Somit ist der erste Meilenstein von AP4 fristgerecht erreicht worden. Herr Magnus Trottnow hat diese Ergebnisse auf dem „19th European Meeting on Complement in Human Diseases“ im September 2024 in Lübeck auf einem Poster vorgestellt und konnte so erste Kontakte zur internationalen Komplement Society knüpfen. Zusätzlich hat er die Daten auf dem 2. jDeGBS Young Scientists Symposium im Kloster Schöntal in einem Flashtalk und auf einem Poster vorgestellt. Dr. Michael Rückert hat ebenfalls an diesem Symposium teilgenommen. Im Oktober haben Dr. Michael Rückert, Prof. Udo Gaipl und Magnus Trottnow am ENDORSE Kick-Off Meeting an der GSI teilgenommen um bisherige Ergebnisse zu diskutieren und das weitere Vorgehen im Verbund zu besprechen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Herr Trottnow wird die Auswertung der bei den ersten Versuchen gewonnenen Proben zur Untersuchung der Genexpression und Freisetzung von weiteren Komplement- und Komplement-regulatorischen Proteinen finalisieren und somit den experimentellen Teil seiner medizinischen Doktorarbeit abschließen. Aktuell wird ein weiterer Medizinstudent oder -studentin rekrutiert, die die Komplementdeposition auf den Tumorzellen zu einem späteren Zeitpunkt nach Bestrahlung untersucht, auch um den Einfluss des Zelltodes auf die Komplementbindung mit einzubeziehen. Außerdem soll, aufbauend auf die etablierte Fibroblastenkultur, auch eine Co-Kultur von Tumorzellen und den Fibroblasten in 2D und 3D Zellkultur etabliert werden, die als Modellsystem für Tumor-assoziierte Fibroblasten dienen. Damit kann der Einfluss von ionisierender Strahlung auf die Rolle von Normalgewebsfibroblasten und tumor-assoziierten Fibroblasten in der Modulation der Komplementkaskade untersucht werden. Die 3D Co-Kulturen wird Herr Dominik Küffner von der Hochschule Ansbach im Rahmen seiner Bachelorarbeit durchführen, der bereits erste Erfahrung in 3D-Zellkultur in unserem Labor während seines Praxissemesters gesammelt hat.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Under Revision: Maike Trommer*, Maximilian Grohmann*, Alexander Fabian, Felix Ehret, Julia Hess, Michael Rückert, Johann Matschke, Sarah Stefanowicz, Alexander Rühle, Simone Ferdinandus, Ricarda Merten, Angela Besserer, Livia Schmidt, Elena Sperk, Alina Depardon, Florian Putz, Cordula Petersen, Marlen Haderlein, Annemarie Schröder, Thomas Weissmann*, Lisa Deloch*, Balancing Barriers: Family, Career, and Gender Equality in Radiation oncology and Radiation Research – An Interdisciplinary Prospective Survey among the Young Workforce, Strahlentherapie und Onkologie

Eingereicht: Tom Unterleiter, Maya Shariff, **Michael Rückert**, Lena Winterling, Laura Ruspeckhofer, Thomas Weissmann, Florian Putz, Rainer Fietkau, Christoph Bert, Udo S. Gaipl, Lisa Deloch, Experimental setups for different radiation conditions to address radiation-protection-relevant questions, Medical Physics

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: TRON gGmbH		Förderkennzeichen: 02NUK091C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ENDORSE: Einfluss von (dicht-)ionisierender Strahlung auf die immunmodulatorische Wirkung des Komplementsystems: Neue Perspektiven für Gesundheitsschutz und Tumorthherapie, Teilprojekt C		
Zuordnung zu den FuE-Feldern des Förderprogramms: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2024 bis 31.05.2028		Berichtszeitraum: 01.07.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 404.190,00 EUR		Projektleiter: Dr. Fulvia Vascotto

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

ENDORSE untersucht den Einfluss (dicht-)ionisierender Strahlung auf die immunmodulatorische Wirkung des Komplementsystems. Für eine Aktivierung des Komplementsystems ist bei einigen Tumorarten die inhibierende Wirkung auf die Entstehung von Tumoren belegt, aber bei Sarkomen wirkt Komplement tumorfördernd. Sarkome werden mit Strahlentherapie behandelt, es ist allerdings kaum bekannt, wie sich eine Strahlenexposition auf die Bildung und Bindung von Komplement auswirkt. Das erweiterte Wissen kann somit zu einer signifikanten Verbesserung der Strahlentherapie beitragen. Für den medizinischen Strahlenschutz ist die Erarbeitung dieses Wissens zudem wichtig, da Sarkome häufig als Sekundärtumore bei Bestrahlung auftreten. Da sich Sarkome häufig in der Nähe von Risikoorganen befinden, sollte eine volumenkonforme Strahlentherapie unter Verwendung von (dicht-)ionisierender Partikelstrahlung von Vorteil sein.

Die Rolle des Komplementsystems nach Bestrahlung soll in einem syngenem Sarkom-Mausmodell untersucht werden, indem eine intakte mit einer inaktivierten Komplement-Kaskade verglichen wird. Gemeinsamkeiten und Unterschiede für Photonen und Kohlenstoffionen sollen herausgearbeitet werden. Begleitende Untersuchungen in vitro über einen breiten Dosisbereich sollen mechanistische Fragen zur Rolle der Tumorzellen und (tumorassoziierter) Fibroblasten klären, die in der Komplement-Kaskade eine Schnittstelle zwischen Tumormikromilieu und Anti-Tumor-Immunantwort sind. Dies ermöglicht erste Rückschlüsse auf mögliche Strahlenschutz-relevante Effekte von Photonen und Ionenstrahlung, auch im Hinblick auf Tumor- und Metastasen-fördernde Wirkungen.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Der Arbeitsplan besteht aus 4 Arbeitspaketen (AP). Das experimentelle Bindeglied zwischen allen APs ist die Bestrahlung der Tumoren in den verschiedenen in vivo Modellen, die Bestrahlung mit Photonen oder dicht-ionisierenden Kohlenstoff-Ionen am Beschleuniger (AP1, 2, 4) und die ergänzenden strahlenschutzrelevanten in vitro Untersuchungen an gesunden und entzündlichen Fibroblasten (AP3, 4).

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Dr. Fulvia Vascotto hat im Oktober 2024 am KickOff Meeting des Konsortiums in Darmstadt teilgenommen, sowie intensive Gespräche mit Dr. Alexander Helm vom GSI in Darmstadt geführt zur Planung der ersten in vitro Arbeiten.

Im Berichtszeitraum wurden noch keine experimentellen Arbeiten durchgeführt. Die ersten experimentellen Arbeiten sind für Q1/2025 geplant.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Arbeiten sind gemäß der eingereichten Vorhabensbeschreibung geplant. Der Fokus der TRON Arbeiten im Rahmen von AP3 liegt dabei auf den spezifischen, funktionellen Analysen, die die Kombination von Komplementfunktion und Bestrahlung immunologisch erfassen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Für den Berichtszeitraum nicht relevant.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universität der Bundeswehr München		Förderkennzeichen: 02 NUK 095A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt BIOMICRO: Räumlich-zeitliche Interaktion von DNA-Schäden zur Erforschung der Wechselwirkung von Hoch-LET Teilchenstrahlung, Teilprojekt A		
Zuordnung zu den FuE-Feldern des Förderprogramms: Strahlenbiologie und Strahlenphysik		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2024 bis 30.09.2028		Berichtszeitraum: 01.10.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 984419,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Judith Reindl

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Ziel dieses Antrages ist es, aufbauend auf den Ergebnissen des Vorgängerprojekts, die zeitliche Dimension der Interaktion von Schadensstrukturen in Abhängigkeit der lokalen Schadensdichte detailliert zu untersuchen. Die geplanten Untersuchungen sind somit komplementär zu den vorher untersuchten räumlichen Aspekten der Wechselwirkung. Damit soll es erstmals möglich werden, ein zeitlich aufgelöstes Bild der Schadenswirkung ionisierender Strahlung zu erhalten. Das angestrebte Projekt soll einen Schritt hin zu einem ganzheitlichen Verständnis von Strahlenschäden unter Berücksichtigung der räumlichen und zeitlichen Struktur der Energiedeposition ermöglichen.

Dies soll erfolgen, indem die zeitliche Entwicklung der Strahlenschädigung und die Interaktion von DNA-Schäden und Reparaturprozessen benachbarter Schadensorte von der Submikrosekunden-Zeitskala bis zur Stunden-Zeitskala und auf den zugehörigen räumlichen Skalen bis in den Submikrometer-Bereich untersucht werden. An den Beamlines des Ionenstrahlzentrums IBC in Dresden sollen Bestrahlungen von Niedrig-LET-Protonen- bis zu Hoch-LET-Schwerionen in großen Bereichen räumlicher und zeitlicher Fokussierung und Defokussierung durchgeführt werden. Die Energiedeposition der fokussierten Niedrig-LET-Teilchen ist zunächst der eines einzelnen Schwerions ähnlich. Sie kann aber hier erstmals detailliert und unabhängig voneinander sowohl räumlich als auch zeitlich modifiziert werden. Durch mehrfache Applikation von Strahlpulsen auf eine Stelle in einem wählbaren zeitlichen Abstand soll die zeitliche Entwicklung der Schadensinteraktionen direkt über viele Größenordnungen (10^{-5} - 10^3 s) abgetastet werden. Als Endpunkte sollen das klonogene Zellüberleben und verschiedene Zelltodmechanismen bestimmt und Einzelzellreaktionen und DNA Schadensinduktions- und Reparaturprozesse mikroskopisch analysiert werden.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Die UniBW ist im vorliegenden Vorhaben an folgenden Teilprojekten und Arbeitspaketen beteiligt:

Teilprojekt 1: Entwicklung der Zell-Bestrahlung und Analyse mit Strahlapplikation auf Zeitskalen von Mikrosekunden bis zu Stunden in Millimeter großen Feldern mit Protonen und Schwerionenpulsen

Arbeitspaket 1: Dosimetrie und Schadensinduktion für hohe Dosisraten

Arbeitspaket 2: Lebendzellmikroskopie und Analyse mittels KI

Teilprojekt 2: Entwicklung der fokussierten Zell-Bestrahlung

Arbeitspaket 4: Aufbau Mikroskopie- und Bestrahlungseinheit für biologische Proben
 Teilprojekt 4: Durchführung strahlenbiologischer Experimente am IBC
 Arbeitspaket 8: Breitstrahlexperimente
 Arbeitspaket 9: Mikrostrahlexperimente

Teilprojekt 6: Generische Arbeitsschritte aller Teilprojekte:

Arbeitspaket 12: Nachwuchsförderung
 Arbeitspaket 13: Auswertung und Bewertung der experimentellen und theoretischen Ergebnisse
 Arbeitspaket 14: Dissemination der Resultate - als Teil aller Arbeitsschritte

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum wurden erste Skizzen in Bezug auf die Konzeption einer geeigneten Dosimetrie-Methode für homogene Bestrahlungen mit Micro-Sekunden gepulstem Ionenstrahl begonnen. Verschiedene techn. Lösungsansätze wurden gesammelt und werden zur weiteren Evaluierung der/dem noch einzustellen Doktoranden übergeben.

Es wurden außerdem die beiden Mikroskope zur Analyse beschafft, bzw. die Beschaffung beauftragt.

Ein Doktorand wird gerade eingestellt, die andere Stelle ist ausgeschrieben, eine Besetzung ist für Q2/25 geplant.

4. Geplante Weiterarbeiten

Der erste Doktorand wird nach Einstellung die Implementierung der Mikroskope am Ionenstrahl übernehmen. Außerdem wird direkt mit den vorbereitenden Arbeiten mit der Doktorandin der TU München begonnen um die biologischen Experimente erfolgreich zu gestalten und den Algorithmus weiter zu entwickeln.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Bisher keine

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e.V.		Förderkennzeichen: 02 NUK 095B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt BIOMICRO: Räumlich-zeitliche Interaktion von DNA-Schäden zur Erforschung der Wechselwirkung von Hoch-LET Teilchenstrahlung, Teilprojekt B		
Zuordnung zu den FuE-Feldern des Förderprogramms: Nukleare Sicherheits- und Strahlenforschung des BMBF im Rahmen des 7. EFP		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2024 bis 30.09.2028		Berichtszeitraum: 01.10.2024 bis 31.12.2024
Gesamtkosten des Vorhabens: 397.186,00 EUR		Projektleiter: Dr. René Heller

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Ziel dieses Antrages ist es, aufbauend auf den Ergebnissen des Vorgängerprojekts, die zeitliche Dimension der Interaktion von Schadensstrukturen in Abhängigkeit der lokalen Schadensdichte detailliert zu untersuchen. Die geplanten Untersuchungen sind somit komplementär zu den vorher untersuchten räumlichen Aspekten der Wechselwirkung. Damit soll es erstmals möglich werden, ein zeitlich aufgelöstes Bild der Schadenswirkung ionisierender Strahlung zu erhalten. Das angestrebte Projekt soll einen Schritt hin zu einem ganzheitlichen Verständnis von Strahlenschäden unter Berücksichtigung der räumlichen und zeitlichen Struktur der Energiedeposition ermöglichen.

Dies soll erfolgen, indem die zeitliche Entwicklung der Strahlenschädigung und die Interaktion von DNA-Schäden und Reparaturprozessen benachbarter Schadensorte von der Submikrosekunden-Zeitskala bis zur Stunden-Zeitskala und auf den zugehörigen räumlichen Skalen bis in den Submikrometer-Bereich untersucht werden. An den Beamlines des Ionenstrahlzentrums IBC in Dresden sollen Bestrahlungen von Niedrig-LET-Protonen- bis zu Hoch-LET-Schwerionen in großen Bereichen räumlicher und zeitlicher Fokussierung und Defokussierung durchgeführt werden. Die Energiedeposition der fokussierten Niedrig-LET-Teilchen ist zunächst der eines einzelnen Schwerions ähnlich. Sie kann aber hier erstmals detailliert und unabhängig voneinander sowohl räumlich als auch zeitlich modifiziert werden. Durch mehrfache Applikation von Strahlpulsen auf eine Stelle in einem wählbaren zeitlichen Abstand soll die zeitliche Entwicklung der Schadensinteraktionen direkt über viele Größenordnungen (10^{-5} - 10^3 s) abgetastet werden. Als Endpunkte sollen das klonogene Zellüberleben und verschiedene Zelltodmechanismen bestimmt und Einzelzellreaktionen und DNA Schadensinduktions- und Reparaturprozesse mikroskopisch analysiert werden.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Das HZDR ist im vorliegenden Vorhaben an folgenden Teilprojekten und Arbeitspaketen beteiligt.

Teilprojekt 1: Entwicklung der Zell-Bestrahlung und Analyse mit Strahlapplikation auf Zeitskalen von Mikrosekunden bis zu Stunden in Millimeter großen Feldern

Arbeitspaket 1: Dosimetrie und Schadensinduktion für hohe Dosisraten

Teilprojekt 2: Entwicklung der fokussierten Zell-Bestrahlung

Arbeitspaket 3: Aufbau Fokussiereinheit zur Bestrahlung von Proben außerhalb des Vakuums

Teilprojekt 4: Durchführung strahlenbiologischer Experimente am IBC

Arbeitspaket 8: Breitstrahlexperimente
Arbeitspaket 9: Mikrostrahlexperimente

Teilprojekt 6: Generische Arbeitsschritte aller Teilprojekte:

Arbeitspaket 12: Nachwuchsförderung
Arbeitspaket 13: Auswertung und Bewertung der experimentellen und theoretischen Ergebnisse
Arbeitspaket 14: Dissemination der Resultate - als Teil aller Arbeitsschritte

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum wurden erste Skizzen in Bezug auf die Konzeption einer geeigneten Dosimetrie-Methode für homogene Bestrahlungen mit Micro-Sekunden gepulstem Ionenstrahl begonnen. Verschiedene techn. Lösungsansätze wurden gesammelt und werden zur weiteren Evaluierung der/dem noch einzustellenden Doktoranden übergeben.

Weiter wurden in ersten experimentellen Untersuchungen die Grenzen der aktuell vorhandenen Ionenpulsung am 6MV-Beschleuniger getestet und daraus abgeleitet welche techn. Maßnahmen für die Erreichung der im Vorhaben beschriebenen Pulsdauern notwendig sind.

Darüberhinaus wurden Planungs- sowie Beschaffungsprozesse für die Errichtung des neuen Micro-Strahlkanals am 6MV Beschleuniger vorangetrieben, sodass die Erfüllung der zeitlichen Planung des Projektes (ins. Arbeitspaket 3) gewährleistet ist.

Die Ausschreibung der im Projekt beantragten Doktoranden-Stelle wurde initiiert und läuft fortwährend bis zum 15.02.25. Damit kann eine Besetzung der Stelle für Q1/2025 avisiert werden, wodurch die zeitliche Projektplanung unberührt bleibt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Nach erfolgter Besetzung der beantragten und ausgeschriebenen Doktorandenstelle wird mit den Arbeiten in den Arbeitspaketen 1 und 3 (Teilvorhaben 1 & 2), wie in der Vorhabensbeschreibung geplant, weiter an der Realisierung einer geeigneten Dosimetrie-Methode sowie an der Vorbereitung und Umsetzung eines Micro-Strahl-Messplatzes mit zeitlich gepulstem Ionenstrahl gearbeitet.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Bisher keine.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Klinikum der Technischen Universität München (TUM Klinikum)		Förderkennzeichen: 02 NUK 095C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt BIOMICRO: Räumlich-zeitliche Interaktion von DNA-Schäden zur Erforschung der Wirkung von hoch-LET Teilchenstrahlung, Teilprojekt C		
Zuordnung zu den FuE-Feldern des Förderprogramms: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung BMBF		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2024 bis 30.09.2028	Berichtszeitraum: 01.10.2024 bis 31.12.2024	
Gesamtkosten des Vorhabens: 349.171,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Thomas Schmid	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Ziel dieses Antrags ist es, die zeitliche Dimension der Interaktion von Schadensstrukturen in Abhängigkeit von der lokalen Schadensdichte detailliert zu untersuchen. Das Projekt strebt ein umfassendes Verständnis von Strahlenschäden unter Berücksichtigung der räumlichen und zeitlichen Struktur der Energiedeposition an. Untersucht wird die zeitliche Entwicklung der Strahlenschädigung und die Interaktion von DNA-Schäden und Reparaturprozessen benachbarter Schadensorte, von der Submikrosekunden- bis zur Stunden-Zeitskala und auf räumlichen Skalen bis in den Submikrometer-Bereich.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Der grobe Arbeitsplan gliedert sich in 14 Arbeitspakete:

- Arbeitspaket 1 Dosimetrie und Schadensinduktion für hohe Dosisraten
- Arbeitspaket 2 Lebendzellmikroskopie und Analyse mittels KI
- Arbeitspaket 3: Aufbau Fokussiereinheit zur Bestrahlung von Proben außerhalb des Vakuums
- Arbeitspaket 4: Aufbau Mikroskopie- und Bestrahlungseinheit für biologische Proben
- Arbeitspaket 5 Weiterentwicklung des Zellüberlebenstests
- Arbeitspaket 6 Entwicklung von Zellen, die ein Reparaturprotein stabil exprimieren
- Arbeitspaket 7: Entwicklung von Methoden um die unterschiedlichen Zelltodformen zu quantifizieren
- Arbeitspaket 8: Breitstrahlexperimente
- Arbeitspaket 9: Mikrostrahlexperimente
- Arbeitspaket 10: Adaption strahlenbiophysikalischer Modellierung auf zeitlich und räumlich fokussierte Strahlanwendung
- Arbeitspaket 11: Theoretische Betrachtung zeitlicher und räumlicher Schadensinteraktionen
- Arbeitspaket 12: Nachwuchsförderung
- Arbeitspaket 13: Auswertung und Bewertung der experimentellen und theoretischen
- Arbeitspaket 14: Dissemination der Resultate - als Teil aller Arbeitsschritte

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum wurden noch keine Arbeiten durchgeführt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Wie im Antrag beschrieben, wird mit den Arbeitspaketen 5, 6 und 7 im Januar 2025 gestartet.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH Planckstraße 1, 64291 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 095D
Vorhabensbezeichnung: Räumlich-zeitliche Interaktion von DNA-Schäden zur Erforschung der Wirkung von hoch-LET Teilchenstrahlung (BioMicro)		
Zuordnung zu den FuE-Feldern des Förderprogramms: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2024 bis 30.09.2028	Berichtszeitraum: 01.10.2024 bis 31.12.2024	
Gesamtkosten des Vorhabens: 223.595,00 EUR	Projektleiter: PD Dr. Thomas Friedrich	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Ziel dieses Antrags ist es, die zeitliche Dimension der Interaktion von Schadensstrukturen in Abhängigkeit von der lokalen Schadensdichte detailliert zu untersuchen. Das Projekt strebt ein umfassendes Verständnis von Strahlenschäden unter Berücksichtigung der räumlichen und zeitlichen Struktur der Energiedeposition an. Untersucht wird die zeitliche Entwicklung der Strahlenschädigung und die Interaktion von DNA-Schäden und Reparaturprozessen benachbarter Schadensorte, von der Submikrosekunden- bis zur Stunden-Zeitskala und auf räumlichen Skalen bis in den Submikrometer-Bereich. Am Ionenstrahlzentrum IBC in Dresden werden Bestrahlungen von Niedrig-LET-Protonen bis zu Hoch-LET-Schwerionen in großen Bereichen räumlicher und zeitlicher Fokussierung durchgeführt. Die Energiedeposition der fokussierten Niedrig-LET-Teilchen ähnelt zunächst der eines einzelnen Schwerions, kann aber räumlich und zeitlich modifiziert werden. Durch mehrfache Applikation von Strahlpulsen auf eine Stelle in wählbaren Abständen wird die zeitliche Entwicklung der Schadensinteraktionen über viele Größenordnungen abgetastet. Endpunkte wie klonogenes Zellüberleben und Zelltodmechanismen werden bestimmt und DNA-Schadensprozesse mikroskopisch analysiert. Die Reaktion einzelner Zellen wird durch Lebendzellmikroskopie nachvollzogen und mit Schadensinduktion und Interaktion verknüpft. Verschiedene Pulsmuster und Strahldurchmesser erlauben systematisches Abtasten der räumlichen und zeitlichen Skalen der Schadensinteraktionen. Diese Versuche erweitern den Parameterraum von Split-Dose-Experimenten im Vergleich zu früheren flächigen Bestrahlungen erheblich. Ein systematischer Datensatz sowohl von flächigen als auch fokussierten Bestrahlungen bildet die Grundlage für die Weiterentwicklung theoretischer Modelle. Konkret soll der Modellierungsansatz LEM/GLOBLE zur theoretischen Interpretation genutzt und weiterentwickelt werden.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

AP10: Adaption Modellierung
 AP11: Theoretische Betrachtung der Schadensinduktion
 AP12: Nachwuchsförderung
 AP13: Auswertung und Bewertung der Ergebnisse
 AP14: Dissemination der Resultate

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

In AP10 und AP11 wurde damit begonnen, den Stand der Forschung sowie eigener Vorarbeiten für die Nutzung im Projekt aufzubereiten. In AP12, 13 und 14 gab es noch keine Aktivitäten.

4. Geplante Weiterarbeiten

Für AP10 sollen die bisher zur Verfügung stehenden theoretischen Methoden gesichtet und hinsichtlich ihrer Erweiterbarkeit für das Projekt überprüft werden. In Zusammenarbeit mit den Kollaborationspartnern sollen die experimentellen Randbedingungen hierfür detailliert erörtert werden. Für AP 12 sollen die Ergebnisse gruppenintern unter Teilhabe des wissenschaftlichen Nachwuchses breit diskutiert werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

-

3 Verzeichnis der Forschungsstellen

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Fahnbergplatz, 79098 Freiburg

- | | | |
|--------------------|---|-------|
| 02 NUK 064C | Verbundprojekt Radio-EC-2: Kompensation strahleninduzierter Inflammation an der Mikrovaskulatur durch inflammationshemmende Substanzen, Teilprojekt C | 📖 116 |
| 02 NUK 070A | Verbundprojekt OSKAR: Ortsaufgelöste Strahlungskamera mit Radionuklididentifikation, Teilprojekt A | 📖 133 |

Alpharis Technology GmbH, Habsburgerstr. 89, 79104 Freiburg im Breisgau

- | | | |
|--------------------|--|-------|
| 02 NUK 070C | Verbundprojekt OSKAR: Ortsaufgelöste Strahlungskamera mit Radionuklididentifikation, Teilprojekt C | 📖 137 |
|--------------------|--|-------|

Becker Technologies GmbH, Neckarstraße 12-14, 65239 Hochheim am Main

- | | | |
|--------------------|---|------|
| 02 NUK 067B | Verbundprojekt KONHCP: Konsolidierung des HTR Code Package (HCP), Teilprojekt B | 📖 25 |
| 02 NUK 092 | Erweiterung der THAI-Versuchsanlage als SMR-Integral-Anlage | 📖 44 |

Bundesamt für Strahlenschutz, Willy-Brandt-Str. 5, 38226 Salzgitter

- | | | |
|---------------------|---|-------|
| 02 NUK 065AX | Verbundprojekt ExpertT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt AX | 📖 118 |
|---------------------|---|-------|

Charité - Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin

- | | | |
|--------------------|--|-------|
| 02 NUK 086E | Verbundprojekt SeniRad: Strahlungsinduzierte Seneszenz: Implikationen für Normalgewebstoxizität und Tumorthherapie-Versagen, Teilprojekt E | 📖 191 |
|--------------------|--|-------|

Elbe Kliniken Stade-Buxtehude gemeinnützige Gesellschaft mit beschränkter Haftung (GmbH), Bremervörderstr. 111, 21682 Stade

- | | | |
|--------------------|---|-------|
| 02 NUK 083A | Verbundprojekt UV-DHDS: Effekte von UV-Exposition auf die Differenzierung von humanen dermalen Stammzellen in der Melanom-Genese, Teilprojekt A | 📖 172 |
|--------------------|---|-------|

Fachhochschule Aachen, Bayernallee 11, 52066 Aachen

- | | | |
|--------------------|---|-------|
| 02 NUK 080B | Verbundprojekt 99MoBest: Produktion und Prozessierung 99Mo basierter Radiodiagnostika ohne spaltbares Material durch Beschleuniger-getriebene Neutronenquellen, Teilprojekt B | 📖 158 |
|--------------------|---|-------|

Forschungszentrum Jülich GmbH, Wilhelm-Johnen-Straße, 52428 Jülich

- | | | |
|--------------------|--|------|
| 02 NUK 088A | Verbundprojekt TRANSIENT: Verständnis von Struktur, Stabilität und Redox in Hochabbrandregionen von abgebrannten Mischoxid-Kernbrennstoffen, Teilprojekt A | 📖 83 |
|--------------------|--|------|

Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Schlossplatz 4, 91054 Erlangen

02 NUK 068B	Verbundprojekt ROBIN: Entwicklung und Einsatz robuster elektrischer Mess- und Bildgebungsverfahren zur hochaufgelösten Erfassung von thermohydraulischen Parametern in Großversuchsanlagen der nuklearen Sicherheitsforschung, Teilprojekt B	 31
02 NUK 073	NukSiFutur-Nachwuchsgruppe TOGETHER: (Osteo-) Immunologische geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten in der Strahlenempfindlichkeit und deren Konsequenzen für Perspektiven im Strahlenschutz	 139
02 NUK 091B	Verbundprojekt ENDORSE: Einfluss von (dicht-)ionisierender Strahlung auf die immunmodulatorische Wirkung des Komplementsystems: Neue Perspektiven für Gesundheitsschutz und Tumorthherapie, Teilprojekt B	 202

Friedrich-Schiller-Universität Jena, Fürstengraben 1, 07743 Jena

02 NUK 066B	Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklidentfernung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt B	 63
02 NUK 089C	Verbundprojekt SPIEG3L: Räumlich aufgelöste Spektroskopien zur Identifizierung von Grenzflächenprozessen und Spezies 3-wertiger Lanthaniden und Actiniden, Teilprojekt C	 91

Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung eingetragener Verein, Hansastr. 27c, 80686 München

02 NUK 070B	Verbundprojekt OSKAR: Ortsaufgelöste Strahlungskamera mit Radionuklididentifikation, Teilprojekt B	 135
--------------------	--	---

Gesellschaft für Anlagen- und Reaktorsicherheit (GRS) gGmbH, Schwertnergasse 1, 50667 Köln

02 NUK 062D	Verbundprojekt CPC-HD: Physikalische Vorgänge des Wärmeübergangs nach der Siedekrise (Post-CHF) unter hohen Druckparametern, Teilprojekt D	 19
02 NUK 074B	Verbundprojekt MISHA: Modellierung von Innovativen Micro Modular Reactors mit Kalium Heat Pipes mit der nuklearen Rechenkette der GRS, Teilprojekt B	 38
02 NUK 089A	Verbundprojekt SPIEG3L: Räumlich aufgelöste Spektroskopien zur Identifizierung von Grenzflächenprozessen und Spezies 3-wertiger Lanthaniden und Actiniden, Teilprojekt A	 87
02 NUK 093C	Verbundprojekt MOWAKOND: Code-Entwicklungen für eine verbesserte Modellierung von Wärmeabfuhrsystemen mit Kondensationsvorgängen, Teilprojekt C	 50

GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH, Planckstr. 1, 64291 Darmstadt

02 NUK 054A	Verbundprojekt VERCHROMT II: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden	 94
--------------------	--	--

nach Teilchenbestrahlung II, Teilprojekt A

02 NUK 076C	Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt C	 148
02 NUK 081A	Verbundprojekt ESTRANGE: Gehirn-Assembloide als Modell zur Untersuchung von strahleninduzierten neuropsychologischen Erkrankungen, Teilprojekt A	 162
02 NUK 091A	Verbundprojekt ENDORSE: Einfluss von (dicht-)ionisierender Strahlung auf die immunmodulatorische Wirkung des Komplementsystems: Neue Perspektiven für Gesundheitsschutz und Tumorthherapie, Teilprojekt A	 200
02 NUK 095D	Verbundprojekt BIOMICRO: Räumlich-zeitliche Interaktion von DNA-Schäden zur Erforschung der Wirkung von hoch-LET Teilchenstrahlung, Teilprojekt D	 212

Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V., Bautzner Landstr. 400, 01328 Dresden

02 NUK 057A	Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorporationsmitteln, Teilprojekt A	 101
02 NUK 066A	Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklidentfernung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt A	 60
02 NUK 072	NukSiFutur-Nachwuchsgruppe TecRad: Wechselwirkung von Technetium mit Mikroorganismen, Metaboliten und an Mineral-Wasser Grenzflächen - Radioökologische Betrachtungen	 69
02 NUK 077B	Verbundprojekt FENABIUM-II: Untersuchungen zu den Wechselwirkungen von f-Elementen mit biologisch relevanten Strukturmotiven: Ableitung grundlegender Struktur-Wirkprinzipien für eine Mobilisierung in der Umwelt, Teilprojekt B	 78
02 NUK 088B	Verbundprojekt TRANSIENT: Verständnis von Struktur, Stabilität und Redox in Hochabbrandregionen von abgebrannten Mischoxid-Kernbrennstoffen, Teilprojekt B	 85
02 NUK 089B	Verbundprojekt SPIEG3L: Räumlich aufgelöste Spektroskopien zur Identifizierung von Grenzflächenprozessen und Spezies 3-wertiger Lanthaniden und Actiniden, Teilprojekt B	 89
02 NUK 093A	Verbundprojekt MOWAKOND: Code-Entwicklungen für eine verbesserte Modellierung von Wärmeabfuhrsystemen mit Kondensationsvorgängen, Teilprojekt A	 46
02 NUK 095B	Verbundprojekt BIOMICRO: Räumlich-zeitliche Interaktion von DNA-Schäden zur Erforschung der Wirkung von hoch-LET Teilchenstrahlung, Teilprojekt B	 208

Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Oberschleißheim

02 NUK 061A	Verbundprojekt METABOLiST: Einfluss veränderter Stoffwechselwege auf die therapeutische Strahlenantwort von Tumoren, Teilprojekt A	 Fehler! Textmarke nicht definiert.
02 NUK 064B	Verbundprojekt Radio-EC-2: Kompensation strahleninduzierter Inflammation an der Mikrovaskulatur durch inflammationshemmende Substanzen, Teilprojekt B	 114
02 NUK 086B	Verbundprojekt SeniRad: Strahlungsinduzierte Seneszenz: Implikationen für Normalgewebstoxizität und Tumorthherapie-Versagen, Teilprojekt B	 185
02 NUK 087	STRATUM: Bedeutung metabolischer Subtypen in Tumoren für die therapeutische Strahlenantwort	 193
Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main, Theodor-W.-Adorno-Platz 1, 60323 Frankfurt am Main		
02 NUK 082B	Verbundprojekt OLCIR: Optimierung der Lungenkrebstherapie mit ionisierenden Strahlen, Teilprojekt B	 168
02 NUK 086D	Verbundprojekt SeniRad: Strahlungsinduzierte Seneszenz: Implikationen für Normalgewebstoxizität und Tumorthherapie-Versagen, Teilprojekt D	 189
Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Saarstr. 21, 55122 Mainz		
02 NUK 075B	Verbundprojekt SOLARIS: Spurendetektion und orts aufgelöste Analyse von Radionukliden mittels Laser-Ionisations Massen-Spektrometrie, Teilprojekt B	 73
Justus-Liebig-Universität Gießen, Ludwigstr. 23, 35390 Gießen		
02 NUK 076D	Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt D	 150
Karlsruher Institut für Technologie (Großforschungsaufgabe), Hermann-von-Helmholtz-Platz 1, 76344 Eggenstein-Leopoldshafen		
02 NUK 057E	Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorationsmitteln, Teilprojekt E	 107
Karlsruher Institut für Technologie (Universitätsaufgabe), Kaiserstr. 12, 76131 Karlsruhe		
02 NUK 062A	Verbundprojekt CPC-HD: Physikalische Vorgänge des Wärmeübergangs nach der Siedekrise (Post-CHF) unter hohen Druckparametern, Teilprojekt A	 12
Klinikum der Universität München, Marchioninistr. 15, 81377 München		
02 NUK 061C	Verbundprojekt METABOLiST: Einfluss veränderter Stoffwechselwege auf die therapeutische Strahlenantwort von Tumoren, Teilprojekt C	 Fehler! Textmarke nicht definiert.
02 NUK 065C	Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik –	 122

Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen
Therapien, Teilprojekt C

- 02 NUK 086A** Verbundprojekt SeniRad: Strahlungsinduzierte Seneszenz:  183
Implikationen für Normalgewebstoxizität und
Tumorthherapie-Versagen, Teilprojekt A

**Klinikum der Technischen Universität München (TUM Klinikum),
Ismaninger Str. 22, 81675 München**

- 02 NUK 095C** Verbundprojekt BIOMICRO: Räumlich-zeitliche Interaktion  210
von DNA-Schäden zur Erforschung der Wirkung von hoch-
LET Teilchenstrahlung, Teilprojekt C

**Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Ismaninger
Str. 22, 81675 München**

- 02 NUK 064A** Verbundprojekt Radio-EC-2: Kompensation  109
strahleninduzierter Inflammation an der Mikrovaskulatur
durch inflammationshemmende Substanzen, Teilprojekt A
- 02 NUK 065B** Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik –  120
Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen
Therapien, Teilprojekt B

KSB SE & Co. KGaA, Johann-Klein-Str. 9, 67227 Frankenthal (Pfalz)

- 02 NUK 094A** Verbundprojekt HITEMAGEN4 2:  52
Hochtemperaturwerkstoffe für Flüssigsalz-Reaktoren der
Generation IV, Teilprojekt A

Leibniz Universität Hannover, Welfengarten 1, 30167 Hannover

- 02 NUK 057C** Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von  105
Radionukliden im Menschen unter besonderer
Berücksichtigung von Dekorporationsmitteln, Teilprojekt C
- 02 NUK 066C** Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklidentfernung  65
durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse,
Teilprojekt C
- 02 NUK 075A** Verbundprojekt SOLARIS: Spurendetektion und  71
orts aufgelöste Analyse von Radionukliden mittels Laser-
ionisations Massen-Spektrometrie, Teilprojekt A
- 02 NUK 080C** Verbundprojekt 99MoBest: Produktion und Prozessierung  160
99Mo basierter Radiodiagnostika ohne spaltbares Material
durch Beschleuniger-getriebene Neutronenquellen,
Teilprojekt C

Philipps-Universität Marburg, Biegenstr. 10, 35037 Marburg

- 02 NUK 076B** Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische  146
Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den
Patienten, Teilprojekt B

Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen, Templergraben 55, 52062 Aachen

Ruhr-Universität Bochum, Universitätsstr. 150, 44801 Bochum

- 02 NUK 078B** Verbundprojekt InnoPhase: Innovative Methoden der KI zur Beschreibung hochkomplexer Vorgänge in der späten Unfallphase, Teilprojekt B  42

SARAD GmbH, Wiesbadener Str. 10, 01159 Dresden

- 02 NUK 065E** Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt E  126

Technische Hochschule Aschaffenburg, Würzburger Str. 45, 63743 Aschaffenburg

- 02 NUK 081B** Verbundprojekt ESTRANGE: Gehirn-Assembloide als Modell zur Untersuchung von strahleninduzierten neuropsychologischen Erkrankungen, Teilprojekt B  164

THD - Technische Hochschule Deggendorf, Dieter-Görlitz-Platz 1, 94469 Deggendorf

- 02 NUK 093B** Verbundprojekt MOWAKOND: Code-Entwicklungen für eine verbesserte Modellierung von Wärmeabfuhrsystemen mit Kondensationsvorgängen, Teilprojekt B  48

Technische Hochschule Mittelhessen, Wiesenstr. 14, 35390 Gießen

- 02 NUK 076A** Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt A  143

Technische Universität Berlin, Straße des 17. Juni 135, 10623 Berlin

Derzeit nichts

Technische Universität Darmstadt, Karolinenplatz 5, 64289 Darmstadt

- 02 NUK 054C** Verbundprojekt VERCHROMT II: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung II, Teilprojekt C  99
- 02 NUK 069** Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen nach niedrigen Strahlendosen: Mechanismen und zelluläre Auswirkungen  130
- 02 NUK 083B** Verbundprojekt UV-DHDS: Effekte von UV-Exposition auf die Differenzierung von humanen dermalen Stammzellen in der Melanom-Genese, Teilprojekt B  175

Technische Universität Dortmund, August-Schmidt-Str. 4, 44227 Dortmund

- 02 NUK 084B** Verbundprojekt: PhyBioN: Physikalische und biologische Charakterisierung nuklearer Neutronen-Photonen Mischfelder, Teilprojekt B  179

Technische Universität Dresden, Helmholtzstr. 10, 01069 Dresden

- 02 NUK 057B** Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorporationsmitteln, Teilprojekt B  103

02 NUK 063	Entwicklung einer quantitativen Methode zur Kernmaterialverifikation	 21
02 NUK 068A	Verbundprojekt ROBIN: Entwicklung und Einsatz robuster elektrischer Mess- und Bildgebungsverfahren zur hochaufgelösten Erfassung von thermohydraulischen Parametern in Großversuchsanlagen der nuklearen Sicherheitsforschung, Teilprojekt A	 28
02 NUK 077A	Verbundprojekt FENABIUM-II: Untersuchungen zu den Wechselwirkungen von f-Elementen mit biologisch relevanten Strukturmotiven: Ableitung grundlegender Struktur-Wirkprinzipien für eine Mobilisierung in der Umwelt, Teilprojekt A	 75
02 NUK 079	NAUTILUS: Entwicklung experimenteller Methoden für die Untersuchung innovativer Ansätze zur Behandlung hochradioaktiver Abfälle und zur Reaktorsicherheit	 154
02 NUK 094B	Verbundprojekt HITEMAGEN4 2: Hochtemperaturwerkstoffe für Flüssigsalz-Reaktoren der Generation IV, Teilprojekt B	 54

Technische Universität München, Arcisstr. 21, 80333 München

02 NUK 062C	Verbundprojekt CPC-HD: Physikalische Vorgänge des Wärmeübergangs nach der Siedekrise (Post-CHF) unter hohen Druckparametern, Teilprojekt C	 17
02 NUK 067A	Verbundprojekt KONHCP: Konsolidierung des HTR Code Package (HCP), Teilprojekt A	 23

TRON - Translationale Onkologie an der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz gemeinnützige GmbH, Freiligrathstr. 12, 55131 Mainz

02 NUK 091C	Verbundprojekt ENDORSE: Einfluss von (dicht-)ionisierender Strahlung auf die immunmodulatorische Wirkung des Komplementsystems: Neue Perspektiven für Gesundheitsschutz und Tumorthherapie, Teilprojekt C	 204
--------------------	---	---

Universität der Bundeswehr München, Werner-Heisenberg-Weg 39, 85579 Neubiberg

02 NUK 071	NukSiFutur-Nachwuchsgruppe iCFD4NS: Innovative Algorithmen für strömungsmechanische Fragestellungen im Bereich der nuklearen Sicherheit	 33
02 NUK 095A	Verbundprojekt BIOMICRO: Räumlich-zeitliche Interaktion von DNA-Schäden zur Erforschung der Wirkung von hoch-LET Teilchenstrahlung, Teilprojekt A	 206

Universität Bremen, Bibliothekstr. 1, 28359 Bremen

02 NUK 056E	Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt E	 58
--------------------	--	--

Universität Heidelberg, Grabengasse 1, 69117 Heidelberg

Derzeit nichts

Universität zu Köln, Albertus-Magnus-Platz, 50931 Köln

02 NUK 080A	Verbundprojekt 99MoBest: Produktion und Prozessierung 99Mo basierter Radiodiagnostika ohne spaltbares Material durch Beschleuniger-getriebene Neutronenquellen, Teilprojekt A	 156
--------------------	---	---

Universität Leipzig, Ritterstr. 26, 04109 Leipzig

02 NUK 077C	Verbundprojekt FENABIUM-II: Untersuchungen zu den Wechselwirkungen von f-Elementen mit biologisch relevanten Strukturmotiven: Ableitung grundlegender Struktur-Wirkprinzipien für eine Mobilisierung in der Umwelt, Teilprojekt C	 81
--------------------	---	--

Universität Rostock, Universitätsplatz 1, 18055 Rostock

02 NUK 082C	Verbundprojekt OLCIR: Optimierung der Lungenkrebstherapie mit ionisierenden Strahlen, Teilprojekt C	 170
--------------------	---	---

Universität des Saarlandes, Campus, 66123 Saarbrücken

Derzeit nichts

Universität Stuttgart, Keplerstr. 7, 70174 Stuttgart

02 NUK 062B	Verbundprojekt CPC-HD: Physikalische Vorgänge des Wärmeübergangs nach der Siedekrise (Post-CHF) unter hohen Druckparametern, Teilprojekt B	 14
02 NUK 074A	Verbundprojekt MISHA: Modellierung von Innovativen Micro Modular Reactors mit Kalium Heat Pipes mit der nuklearen Rechenkette der GRS, Teilprojekt A	 35
02 NUK 078A	Verbundprojekt InnoPhase: Innovative Methoden der KI zur Beschreibung hochkomplexer Vorgänge in der späten Unfallphase, Teilprojekt A	 40

Universität Stuttgart - Otto-Graf-Institut – Materialprüfungsanstalt, Pfaffenwaldring 32, 70569 Stuttgart

02 NUK 085	NuSSKo: Nutzung der ungerichteten Strahlung nuklearer Prozesse für die Sicherheitsbewertung von Komponenten	 181
-------------------	---	---

Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45147 Essen

02 NUK 054B	Verbundprojekt VERCHROMT II: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung II, Teilprojekt B	 96
02 NUK 082A	Verbundprojekt OLCIR: Optimierung der Lungenkrebstherapie mit ionisierenden Strahlen, Teilprojekt A	 166
02 NUK 086C	Verbundprojekt SeniRad: Strahlungsinduzierte Seneszenz: Implikationen für Normalgewebstoxizität und Tumorthherapie-Versagen, Teilprojekt C	 187

- 02 NUK 090B** Verbundprojekt NeuStaRT: Neue innovative Strategien zur Radiosensitivierung von Medulloblastomen, Teilprojekt B  198

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistr. 52, 20251 Hamburg

- 02 NUK 076E** Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt E  152

- 02 NUK 090A** Verbundprojekt NeuStaRT: Neue innovative Strategien zur Radiosensitivierung von Medulloblastomen, Teilprojekt A  196

Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz

- 02 NUK 084A** Verbundprojekt: PhyBioN: Physikalische und biologische Charakterisierung nuklearer Neutronen-Photonen Mischfelder, Teilprojekt A  177

VKTA – Strahlenschutz, Analytik & Entsorgung Rossendorf e. V., Bautzner Landstr. 400, 01328 Dresden

- 02 NUK 065D** Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt D  124

- 02 NUK 066D** Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklidentfernung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt D  67