

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

PTE-N Nr. 31

BMFTR geförderte FuE zu
„Nukleare Sicherheits- und Strahlenforschung“

Berichtszeitraum: 01. Januar - 30. Juni 2025

Projektträger Karlsruhe (PTKA)
Nukleare Sicherheitsforschung

September 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 Fortschrittsberichtsreihe mit dem Titel „Entsorgung“ veröffentlicht.

Vorwort

Das KIT betreut im Auftrag des Bundesministerium für Forschung, Technologie und Raumfahrt (BMFTR – früher BMBF) als Projektträger FuE-Vorhaben auf dem Gebiet „Nukleare Sicherheits- und Strahlenforschung“.

Die „Nukleare Sicherheits- und Strahlenforschung“ ist einer der Förderschwerpunkte des BMFTR-Förderkonzeptes „Grundlagenforschung Energie 2020+“ sowie 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	3
1.3	Strahlenforschung	5
2	Formalisierte Zwischenberichte	10
2.1	Reaktorsicherheitsforschung	10
2.2	Entsorgungsforschung	51
2.3	Strahlenforschung	80
3	Verzeichnis der Forschungsstellen.....	185

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)	 11
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	 16
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	 18
02 NUK 063	Entwicklung einer quantitativen Methode zur Kernmaterialverifikation	TU Dresden	 20
02 NUK 067A	Verbundprojekt KONHCP: Konsolidierung des HTR Code Package (HCP), Teilprojekt A	TU München	 22
02 NUK 067B	Verbundprojekt KONHCP: Konsolidierung des HTR Code Package (HCP), Teilprojekt B	Becker Technologies GmbH, Eschborn	 24
02 NUK 071	NukSiFutur-Nachwuchsgruppe iCFD4NS: Innovative Algorithmen für strömungsmechanische Fragestellungen im Bereich der nuklearen Sicherheit	Universität der Bundeswehr München	 27
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	 29
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	 32
02 NUK 078A	Verbundprojekt InnoPhase: Innovative Methoden der KI zur Beschreibung hochkomplexer Vorgänge in der späten Unfallphase, Teilprojekt A	Universität Stuttgart	 34

02 NUK 078B	Verbundprojekt InnoPhase: Innovative Methoden der KI zur Beschreibung hochkomplexer Vorgänge in der späten Unfallphase, Teilprojekt B	Ruhr-Universität Bochum	 37
02 NUK 092	Erweiterung der THAI-Versuchsanlage als SMR-Integral-Anlage	Becker Technologies GmbH	 39
02 NUK 093A	Verbundprojekt MOWAKOND: Code-Entwicklungen für eine verbesserte Modellierung von Wärmeabfuhrsystemen mit Kondensationsvorgängen, Teilprojekt A	Helmholtz-Zentrum Dresden - Rossendorf e. V.	 41
02 NUK 093B	Verbundprojekt MOWAKOND: Code-Entwicklungen für eine verbesserte Modellierung von Wärmeabfuhrsystemen mit Kondensationsvorgängen, Teilprojekt B	THD - Technische Hochschule Deggendorf	 43
02 NUK 093C	Verbundprojekt MOWAKOND: Code-Entwicklungen für eine verbesserte Modellierung von Wärmeabfuhrsystemen mit Kondensationsvorgängen, Teilprojekt C	Gesellschaft für Anlagen- und Reaktorsicherheit (GRS) gGmbH	 45
02 NUK 094A	Verbundprojekt HITEMAGEN4 2: Hochtemperaturwerkstoffe für Flüssigsalz-Reaktoren der Generation IV, Teilprojekt A	KSB SE & Co. KGaA	 47
02 NUK 094B	Verbundprojekt HITEMAGEN4 2: Hochtemperaturwerkstoffe für Flüssigsalz-Reaktoren der Generation IV, Teilprojekt B	Technische Universität Dresden	 49

1.2 Entsorgungsforschung

02 NUK 066B	Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklidentfernung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt B	Friedrich-Schiller-Universität Jena	 52
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.	 54
02 NUK 075A	Verbundprojekt SOLARIS: Spurendetektion und orts aufgelöste Analyse von Radionukliden mittels Laser-Ionisations Massen-Spektrometrie, Teilprojekt A	Leibniz Universität Hannover	 56
02 NUK 075B	Verbundprojekt SOLARIS: Spurendetektion und orts aufgelöste Analyse von Radionukliden mittels Laser-Ionisations Massen-Spektrometrie, Teilprojekt B	Johannes Gutenberg-Universität Mainz	 58
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	 60
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.	 63
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	Universität Leipzig	 66
02 NUK 088A	Verbundprojekt TRANSIENT: Verständnis von Struktur, Stabilität und Redox in Hochabbrandregionen von abgebrannten Mischoxid-Kernbrennstoffen, Teilprojekt A	Forschungszentrum Jülich GmbH	 69
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.	 71
02 NUK 089A	Verbundprojekt SPIEG3L: Räumlich aufgelöste Spektroskopien zur Identifizierung von Grenzflächenprozessen und Spezies 3-wertiger	Gesellschaft für Anlagen- und Reaktorsicherheit	 73

	Lanthaniden und Actiniden, Teilprojekt A	(GRS) gGmbH	
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.	 75
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	 78

1.3 Strahlenforschung

02 NUK 054B	Verbundprojekt VERCHROMT II: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung II, Teilprojekt B	Universitätsklinikum Essen	 81
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	 84
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	 89
02 NUK 064C	Verbundprojekt Radio-EC-2: Kompensation strahleninduzierter Inflammation an der Mikrovaskulatur durch inflammationshemmende Substanzen, Teilprojekt C	Albert-Ludwigs-Universität Freiburg	 91
02 NUK 065AX	Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt AX	Bundesamt für Strahlenschutz	 93
02 NUK 069	Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen nach niedrigen Strahlendosen: Mechanismen und zelluläre Auswirkungen	Technische Universität Darmstadt	 95
02 NUK 070A	Verbundprojekt OSKAR: Ortsaufgelöste Strahlungskamera mit Radionuklididentifikation, Teilprojekt A	Albert-Ludwigs-Universität Freiburg	 98
02 NUK 070B	Verbundprojekt OSKAR: Ortsaufgelöste Strahlungskamera mit Radionuklididentifikation, Teilprojekt B	Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung eingetragener Verein	 100
02 NUK 070C	Verbundprojekt OSKAR: Ortsaufgelöste Strahlungskamera mit Radionuklididentifikation, Teilprojekt C	Alpharis Technology GmbH	 102
02 NUK 073	NukSiFutur-Nachwuchsgruppe TOGETHER: (Osteo-) Immunologische geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten in der Strahlenempfindlichkeit und deren	Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg	 104

	Konsequenzen für Perspektiven im Strahlenschutz		
02 NUK 076A	Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt A	Technische Hochschule Mittelhessen	 108
02 NUK 076B	Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt B	Philipps-Universität Marburg	 111
02 NUK 076C	Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt C	GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH	 113
02 NUK 076D	Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt D	Justus-Liebig-Universität Gießen	 115
02 NUK 076E	Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt E	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	 117
02 NUK 079	NAUTILUS: Entwicklung experimenteller Methoden für die Untersuchung innovativer Ansätze zur Behandlung hochradioaktiver Abfälle und zur Reaktorsicherheit	Technische Universität Dresden	 119
02 NUK 080A	Verbundprojekt 99MoBest: Produktion und Prozessierung 99Mo basierter Radiodiagnostika ohne spaltbares Material durch Beschleuniger-getriebene Neutronenquellen, Teilprojekt A	Universität zu Köln	 121
02 NUK 080B	Verbundprojekt 99MoBest: Produktion und Prozessierung 99Mo basierter Radiodiagnostika ohne spaltbares Material durch Beschleuniger-getriebene Neutronenquellen, Teilprojekt B	Fachhochschule Aachen	 124
02 NUK 080C	Verbundprojekt 99MoBest: Produktion und Prozessierung 99Mo basierter Radiodiagnostika ohne spaltbares Material durch Beschleuniger-getriebene Neutronenquellen, Teilprojekt C	Leibniz Universität Hannover	 126
02 NUK 081A	Verbundprojekt ESTRANGE: Gehirn-Assembloide als Modell zur Untersuchung von strahleninduzierten neuropsychologischen Erkrankungen, Teilprojekt A	GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH	 128
02 NUK 081B	Verbundprojekt ESTRANGE: Gehirn-Assembloide als Modell zur Untersuchung	Technische Hochschule	 131

	von strahleninduzierten neuropsychologischen Erkrankungen, Teilprojekt B	Aschaffenburg	
02 NUK 082A	Verbundprojekt OLCIR: Optimierung der Lungenkrebstherapie mit ionisierenden Strahlen, Teilprojekt A	Universitätsklinikum Essen	 133
02 NUK 082B	Verbundprojekt OLCIR: Optimierung der Lungenkrebstherapie mit ionisierenden Strahlen, Teilprojekt B	Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main	 135
02 NUK 082C	Verbundprojekt OLCIR: Optimierung der Lungenkrebstherapie mit ionisierenden Strahlen, Teilprojekt C	Universität Rostock	 137
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 beschränkter Haftung (GmbH)	 139
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	 142
02 NUK 084A	Verbundprojekt: PhyBioN: Physikalische und biologische Charakterisierung nuklearer Neutronen-Photonen Mischfelder, Teilprojekt A	Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz	 144
02 NUK 084B	Verbundprojekt: PhyBioN: Physikalische und biologische Charakterisierung nuklearer Neutronen-Photonen Mischfelder, Teilprojekt B	Technische Universität Dortmund	 146
02 NUK 085	NuSSKo: Nutzung der ungerichteten Strahlung nuklearer Prozesse für die Sicherheitsbewertung von Komponenten	Universität Stuttgart - Otto-Graf-Institut - Materialprüfungsanstalt	 149
02 NUK 086A	Verbundprojekt SeniRad: Strahlungsinduzierte Seneszenz: Implikationen für Normalgewebstoxizität und Tumorthherapie-Versagen, Teilprojekt A	Klinikum der Universität München	 151
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)	 154
02 NUK 086C	Verbundprojekt SeniRad: Strahlungsinduzierte Seneszenz: Implikationen für Normalgewebstoxizität und Tumorthherapie-Versagen, Teilprojekt C	Universitätsklinikum Essen	 156

02 NUK 086D	Verbundprojekt SeniRad: Strahlungsinduzierte Seneszenz: Implikationen für Normalgewebstoxizität und Tumorthherapie-Versagen, Teilprojekt D	Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main	 159
02 NUK 086E	Verbundprojekt SeniRad: Strahlungsinduzierte Seneszenz: Implikationen für Normalgewebstoxizität und Tumorthherapie-Versagen, Teilprojekt E	Charité - Universitätsmedizin Berlin	 161
02 NUK 087	STRATUM: Bedeutung metabolischer Subtypen in Tumoren für die therapeutische Strahlenantwort	Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH)	 163
02 NUK 090A	Verbundprojekt NeuStaRT: Neue innovative Strategien zur Radiosensitivierung von Medulloblastomen, Teilprojekt A	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	 166
02 NUK 090B	Verbundprojekt NeuStaRT: Neue innovative Strategien zur Radiosensitivierung von Medulloblastomen, Teilprojekt B	Universitätsklinikum Essen	 168
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	 170
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	 172
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	 174
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	 176
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.	 178
02 NUK 095C	Verbundprojekt BIOMICRO: Räumlich- zeitliche Interaktion von DNA-Schäden zur	Klinikum der Technischen	 180

	Erforschung der Wirkung von hoch-LET Teilchenstrahlung, Teilprojekt C	Universität München (TUM Klinikum)	
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	 183

2 Formalisierte Zwischenberichte

2.1 Reaktorsicherheitsforschung

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Karlsruher Institut für Technologie (Universitätsaufgabe)		Förderkennzeichen: 02 NUK 062A
Vorhaben (Thema/Titel): Verbundprojekt CPC-HD: Physikalische Vorgänge des Wärmeübergangs nach der Siedekrise (Post-CHF) unter hohen Druckparametern, Teilprojekt A		
Themenbereich des Fördervorhabens: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2021 bis 30.11.2025		Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis 30.06.2025
Gesamtkosten des Vorhabens: 855.228,00 EUR		Projektleitung: 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 Experimente mit dem Ein-Stab-Kanal wurden erfolgreich abgeschlossen, womit die gesamten experimentellen Untersuchungen an der KIMOF beendet werden konnten. Zudem wurden die Versuchsdaten aus den Hochgeschwindigkeitskamera-Aufnahmen ausgewertet. Dadurch ließen sich Tropfengröße, -position und -geschwindigkeit im PDO-Bereich genauer analysieren. Darüber hinaus konnte nun die Endversion der Datenbank zum PDO-Wärmeübergang sowie zur Siedekrise den Projektmitgliedern zur Verfügung gestellt werden.
- AP2: Mithilfe der erhaltenen experimentellen Tropfendatenbasis sowie der Literaturdaten, konnten fünf Korrelationen zur Berechnung der Tropfengröße bewertet werden. Diese lieferten jedoch über verschiedene Drücke und Strömungsbedingungen hinweg keine zufriedenstellenden Vorhersageergebnisse. Da die Tropfengröße im PDO-Bereich eine wichtige Rolle spielt, soll auf Grundlage der gesammelten Daten eine neue Korrelation entwickelt werden. Bezüglich der Tropfengeschwindigkeit konnte die Korrelation von Yoder gute Ergebnisse erzielen und wird daher im Weiteren verwendet.
- AP3: Die Implementierung der PDO-Korrelation ist im Gange und wird intensiv durch die GRS begleitet. Generell steht die GRS bei Problemen und Fragen bezüglich ATHLET stets zur Verfügung.
- AP4: Das Projekttreffen am KIT hat vom 05. – 06.05.2025 stattgefunden. Des Weiteren fanden die Arbeitspaket-Meetings weiterhin im vierwöchigen Turnus statt. Auch die DoktorandInnen treffen sich weiterhin alle vier Wochen, um sich über Fortschritte sowie über Konferenzen und Workshops auszutauschen.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1: Da die gesamten Experimente an der KIMOF abgeschlossen sind, werden nun noch abschließende Untersuchungen der experimentellen Daten durchgeführt. Dabei werden die Daten auf Auffälligkeiten und besonderes Verhalten überprüft und anschließend analysiert.
- AP2: Mithilfe der experimentell gewonnenen Tropfendaten aus dem PDO-Bereich wird eine neue Korrelation zur Bestimmung der Tropfengröße entwickelt. Diese wird anschließend in das neue mechanistische PDO-Modell integriert und getestet, um zu untersuchen, welchen Einfluss sie auf die Vorhersageergebnisse des PDO-Wärmeübergangs hat.
- AP3: Die Implementierung der neuen PDO-Korrelation in ATHLET wird mit Unterstützung der GRS abgeschlossen. Anschließend werden die damit berechneten Ergebnisse zum PDO-Wärmeübergang mit ATHLET analysiert und bewertet.
- AP4: Das finale Projekttreffen, das erneut am KIT stattfinden wird, befindet sich in der Planungsphase und soll im November 2025 stattfinden. Parallel dazu finden weiterhin die AP-Meetings sowie die Treffen der DoktorandInnen im vierwöchigen 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

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Universität Stuttgart, Fakultät 4 - Energie- Verfahrens- und Biotechnik, Institut für Kernenergetik und Energiesysteme (IKE)		Förderkennzeichen: 02 NUK 062B
Vorhaben (Thema/Titel): Verbundprojekt CPC-HD: Physikalische Vorgänge des Wärmeübergangs nach der Siedekrise (Post-CHF) unter hohen Druckparametern, Teilprojekt B		
Themenbereich des Fördervorhabens: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2021 bis 30.11.2025	Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis 30.06.2025	
Gesamtkosten des Vorhabens: 846.526,00 EUR	Projektleitung: 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: Die modifizierte Teststrecke für nicht gleichmäßig erhitzte Rohre wurde in Betrieb genommen. Drei Versuchskampagnen wurden erfolgreich für mit den anderen Projektpartnern vereinbarten Experimentiermatrix (3 Massenströme und 3 Drücke mal 3 Profile) abgeschlossen.

Die Datei für gleichmäßig beheizte Rohre wurde mit anderen Projektpartnern im Rohformat geteilt.

Zu AP2: Die zuvor entwickelte empirische Korrelation zur Vorhersage von Dryout im hohen nahkritischen Druckbereich wurde über ein Plugin in den thermohydraulischen Systemcode ATHLET implementiert. Es soll gezeigt werden, dass die Korrelation auch in der Umgebung von ATHLET die gleichen Ergebnisse erzielt wie bei der Verwendung außerhalb des Codes. Damit sollen Kompatibilitätsprobleme bezüglich Stoffdaten o.ä. ausgeschlossen werden. Dazu wurden Experimente aus allen 3 Versuchsanlagen des CPC-HD Projektes (SCARLETT, HYPER und KIMOF) nach simuliert. Angelehnt an das Vorgehen bei einem tatsächlichen Experiment wurde dazu der Wärmestrom schrittweise erhöht, bis es am Ende des Rohres zur Siedekrise kam. Insgesamt wurden 132 Simulationen durchgeführt (73 für CO₂, 16 für H₂O und 43 für R134a). Es konnte gezeigt werden, dass die Vorhersagegenauigkeit fluidübergreifend mit der Verwendung der Korrelation außerhalb von ATHLET übereinstimmt und die Kompatibilität der Korrelation mit ATHLET daher gewährleistet ist. Darüber hinaus wurde die Performance der Korrelation mit den bislang in ATHLET integrierten Vorhersagemethoden für Dryout verglichen. Dabei wurde festgestellt, dass die neue Korrelation für CO₂ und H₂O bessere Ergebnisse liefert, für R134a jedoch minimal schlechter performt als die bereits implementierte (skalierte) Nachschlagetabelle von Groeneveld.

Zu AP4: Die Projektmitarbeiter stellten ihre Forschungsergebnisse anhand von Präsentationen vom 15. zu 18. Juli im Rahmen des Doktorandenseminars von IKE (Universität Stuttgart) und PSS (Universität Bochum) vor. Vom 25. bis zu 28. August nahmen die Projektmitarbeiter auch am 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 bereits in experimentellen Untersuchungen gewonnenen Daten und die Daten aus der neuen Teststrecke werden in die endgültige Version der Datenbank einfließen.

Zu AP2: Die bislang nur über ein Plugin in ATHLET integrierte Korrelation soll fest im Systemcode verankert werden. Darüber hinaus ist ein derzeit ein Fluid-Fluid Skalierungsmodell in Entwicklung, welches dazu dienen soll experimentelle Bedingungen zwischen unterschiedlichen Fluiden skalieren zu können.

Zu AP4: Die Projektmitarbeitenden werden ihre Forschungsergebnisse vom 08. – 11. September bei der NENE Konferenz in Slowenien präsentieren.

5. Berichte, Veröffentlichungen

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', ENYGF 2025, Zagreb, 2.-26. Juni 2025.

Das Paper für Nuclear Engineering and Design wurde nach der ersten Überprüfung eingereicht.

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Technische Universität München, 80290 München		Förderkennzeichen: 02 NUK 062C
Vorhaben (Thema/Titel): Verbundprojekt CPC-HD: Physikalische Vorgänge des Wärmeübergangs nach der Siedekrise (Post-CHF) unter hohen Druckparametern, Teilprojekt C		
Themenbereich des Fördervorhabens: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheitsforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2021 bis 30.11.2025		Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis 30.06.2025
Gesamtkosten des Vorhabens: 859.872,00 EUR		Projektleitung: 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

Vom 01.01.2025 bis 30.06.2025 wurden folgende Arbeiten durchgeführt:

- AP1: Im Berichtszeitraum wurde der Umbau der HIPER-Teststrecke weiter vorangetrieben. Hierbei standen die Anfertigung der neuen Einzelkomponenten aus Halbzeugen sowie das Anbringen der Thermoelemente im Laserschweißverfahren durch eine Fachfirma im Vordergrund. Gleichzeitig wurden Probestücke zur Schweißverfahrensprüfung durch die Kraftanlagen München GmbH angefertigt. Diese Prüfung ist für das Schweißen der Mischverbindung von bestehenden und neuen Teststreckenkomponenten erforderlich. Das Schweißen aller artgleichen Verbindungen wurde abgeschlossen. Die Umbauarbeiten wurden kontinuierlich durch den TÜV im Rahmen der durch die Druckgeräterichtlinie vorgegebenen baubegleitenden Prüfungen überwacht. Gleichzeitig wurde die Leittechnik der HIPER-Versuchsanlage an den neuen messtechnischen Aufbau angepasst. Hierbei wurden die Trennverstärker entsprechend des neuen Thermoelement-Typs konfiguriert und die Signalfade softwareseitig angepasst. Darüber hinaus konnten bereits die neuen Mess-Terminals für den Anschluss der Thermoelemente sowie der Spannungsmessungen in der Einhausung der Teststrecke montiert werden.
- AP2: Im Berichtszeitraum wurde die auf Basis dimensionsloser Kennzahlen entwickelte DNB-Korrelation weiter optimiert, so dass diese nun die CHF-Daten aus der Literatur besser als vergleichbare Korrelationen vorhersagt. Ein weiterer Schwerpunkt lag auf der Weiterentwicklung des bestehenden CFD-Modells, das die Untersuchung von Siedevorgängen in vertikalen Strömungsrohren ermöglicht. Dieses ist nun in der Lage den DNB für alle Fluide aus dem Projekt abzubilden sowie das Strömungssieden zu beschreiben. Es wurde begonnen, ausführliche Sensitivitätsanalysen bzgl. verschiedener Modellparameter durchzuführen. Das Simulations-Setup wurde außerdem weitestgehend automatisiert, so dass weitere Untersuchungen unkompliziert bzgl. aller Randbedingungen, Fluide, Geometrien usw. durchführbar sind.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im nächsten Berichtszeitraum sind folgende Arbeiten geplant:

- AP1: Der Einbau sowie die Inbetriebnahme der neuen Verdampferstrecke einschließlich aller damit verbundenen Prüfungen wird abgeschlossen. Validierungs- und Kalibrierungsmessungen sollen die Funktion der Verdampferstrecke bestätigen und exaktes wissenschaftliches Arbeiten ermöglichen. Nachfolgend sollen Messkampagnen zur Untersuchung der Durchmesserabhängigkeit von CHF und Post-CHF Wärmeübergang erfolgen.
- AP2: Das CFD-Modell soll im hohen Druckbereich für alle drei Fluide und zur Abbildung der Siedekrise in einem breiten Parameterbereich nach Abbildung der Literaturdaten nun mit den internen Daten aus dem Projekt verwendet werden. Der Hauptfokus soll im nächsten Berichtszeitraum auf der Testung verschiedener Fluid-zu-Fluid-Skalierungsmodelle mit internen Daten sowie Literaturdaten liegen. Dafür sollen mindestens drei verschiedene Modelle herangezogen und das beste ausgewählt werden. Die neu implementierten und ausgewählten DNB-Korrelationen sollen zudem in Athlet anhand interner Daten getestet werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

-

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Gesellschaft für Reaktorsicherheit, (GRS) gGmbH, Schwertnergasse 1, 50667 Köln		Förderkennzeichen: 02 NUK 062D
Vorhaben (Thema/Titel): Verbundprojekt CPC-HD: Physikalische Vorgänge des Wärmeübergangs nach der Siedekrise (Post-CHF) unter hohen Druckparametern, Teilprojekt D		
Themenbereich des Fördervorhabens: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2021 bis 30.11.2025		Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis 30.06.2025
Gesamtkosten des Vorhabens: 334.133,33 EUR		Projektleitung: 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 in AP3.2 (Unterstützung der Projektpartner bei der Modellentwicklung) und AP4.1 (Koordination Verbundprojekt):

- AP3.2: Die Doktoranden der Verbundpartner arbeiteten im Berichtszeitraum an der Simulation ihrer Testanlagen und der Implementierung neuer Korrelationen für die Bestimmung des kritischen Wärmestroms, des Dry-outs und des auf diese Phänomene nachfolgenden Wärmeüberganges. Diese Arbeiten wurden von der GRS angeleitet und unterstützt, was innerhalb von virtuellen Treffen geschah. Rechenergebnisse der Doktoranden wurden von der GRS überprüft und, wenn notwendig, die Eingabedatensätze für die Simulationen verbessert. Da die entwickelte Korrelation zur Bestimmung des Dry-outs Eingabedaten benötigt, die in ATHLET so nicht zur Verfügung standen, wurde ATHLET um entsprechende Routinen zur Bestimmung dieser Größen erweitert.
- AP4.1: Die GRS nahm am ersten Halbjahrestreffen 2025 in Karlsruhe teil. Die GRS nahm an dem BMFTR Workshop KERNthemen in Dresden teil.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP3.2: Die Arbeiten der Kooperationspartner zur Implementierung der entwickelten Korrelationen werden weiter betreut und unterstützt.
- AP3.3: Sobald die Entwicklung von CHF- und PDO-Korrelationen und die Erstimplementierung in ATHLET durch die Projektpartner abgeschlossen ist, wird die GRS diese Überprüfen und die finale Implementierung in ATHLET qualitätsgesichert vornehmen und validieren.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Es wurden keine Berichte veröffentlicht.

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Technische Universität Dresden - Fakultät Maschinenwesen - Institut für Energietechnik - Professur für Wasserstoff- und Kernenergietechnik		Förderkennzeichen: 02 NUK 063
Vorhaben (Thema/Titel): Entwicklung einer quantitativen Methode zur Kernmaterialverifikation		
Themenbereich des Fördervorhabens: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung BMBF		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2021 bis 30.06.2025	Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis 30.06.2025	
Gesamtkosten des Vorhabens: 555.091,00 EUR	Projektleitung: 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 Auswertelgorithmen
- 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

- AP3 Zur Verbesserung der Fehlerabschätzung wurde eine neue Bootstrapping-Methode entwickelt, die direkt auf der Originalzeitreihe basiert. Dabei werden zufällig einminütige Abschnitte ausgewählt und zu einer neuen Zeitreihe in Originallänge zusammengesetzt. Auf diese Weise lassen sich Kovarianzmatrizen erzeugen, die der erwarteten Struktur entsprechen und für Fits verwendet werden können. Durch die Kombination mit der bestehenden Batching-Methode, bei der kleinere Kovarianzmatrizen aus Teilabschnitten verarbeitet werden, kann nun in kurzer Zeit eine große Zahl realistischer Zeitreihen generiert werden. Dies ermöglicht eine effiziente und gleichzeitig robuste Abschätzung der Unsicherheiten.
Ein entscheidender Vorteil der neuen Methode besteht darin, dass die Samplelänge nicht mehr reduziert werden muss, was den zuvor beobachteten Bias deutlich verringert. Erste Auswertungen zeigen, dass die Fits nun sowohl den erwarteten α -Wert als auch realistische Unsicherheiten liefern. Die Veröffentlichung des Auswerteverfahrens auf Basis von Simulationsdaten ist weiterhin in Vorbereitung.
- AP4 Im letzten Bericht konnten erste Y-Kurven für Gammas und schnelle Neutronen mit den Stilbendetektoren bestimmt werden. Um die Datenerfassung und -verarbeitung weiter zu verbessern, wurde inzwischen eine effiziente Middleware entwickelt, die als zentrale Schnittstelle zwischen dem FPGA-Board und dem Mess-PC fungiert. Die Middleware kommuniziert kontinuierlich mit dem FPGA, speichert sowohl den aktuellen Systemzustand als auch die erfassten Messdaten und stellt diese strukturiert bereit. Zusätzlich bietet sie eine REST-API, über die Nutzer das FPGA-Board sowie die Messparameter flexibel konfigurieren können. Damit schafft die Middleware eine skalierbare und benutzerfreundliche Grundlage für zukünftige Messungen und deren automatisierte Auswertung.
- AP5 Es wurden weitere ADC basierte Nullleistungsmessungen durchgeführt, die eine Trennung von schnellen Neutronen und Gammas ermöglichen.
- AP6 Die Arbeiten am Abschlussbericht haben begonnen. Dabei werden aktuell die vorhandenen Daten systematisch zusammengetragen und in geeigneter Form für die abschließende Darstellung aufbereitet. Parallel dazu befinden sich mehrere wissenschaftliche Veröffentlichungen in Vorbereitung, deren Inhalte und Ergebnisse ebenfalls in den Abschlussbericht einfließen sollen.

4. Geplante Weiterarbeiten

- Fertigstellung Abschlussbericht

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Technische Universität München, Arcisstr. 21, 80333 München		Förderkennzeichen: 02 NUK 067A
Vorhaben (Thema/Titel): Verbundprojekt KONHCP: Konsolidierung des „HTR Code Package (HCP), Teilprojekt A		
Themenbereich des Fördervorhabens: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2022 bis 30.06.2025	Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis 30.06.2025	
Gesamtkosten des Vorhabens: 568.735,00 EUR	Projektleitung: 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 Kugelbetryps. 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 ersten Hälfte des Jahres 2025 konzentrierten sich die Arbeiten im Rahmen von AP1 auf die endgültige Konsolidierung der Projektergebnisse und die systematische Dokumentation der im Laufe des KONHCP-Projekts entwickelten Modellierungsbemühungen für Steuerstäbe. Aufbauend auf dem fertiggestellten Modul zum Einführen von Steuerstäben wurden erhebliche Anstrengungen unternommen, um den abschließenden Projektbericht zu erstellen. Dieser Bericht erfasst den gesamten Umfang des Entwicklungsprozesses, vom konzeptionellen Entwurf und der Formulierung physikalischer Modelle bis hin zur Schnittstellenintegration und Anwendung in verschiedenen Reaktortypen, darunter HTR-50 und HTR-PM. Der Bericht hebt die Flexibilität und Genauigkeit des entwickelten Steuerstabsystems unter stationären und transienten Bedingungen hervor und enthält detaillierte Ergebnisse aus Benchmark-Simulationen. Parallel dazu wurde der Meilensteinbericht zum Steuerstabsystem fertiggestellt, der umfassende Einblicke in die Modellierungsstrategie, den Validierungsansatz und die Leistungsbewertung bietet. Diese Phase markierte den formellen Abschluss des Arbeitspakets zur Entwicklung von Steuerstäben im Rahmen des KONHCP-Projekts und leitete den Übergang zur Dokumentation, Verbreitung und Vorbereitung für eine mögliche Anwendung in zukünftigen HTGR-Auslegungsstudien ein.

AP3: In der letzten Projektphase in der ersten Hälfte des Jahres 2025 erreichte das HCP-Codepaket seine vollständige Funktionsfähigkeit und umfasste alle wichtigen Komponenten, die im Rahmen von AP1 und AP2 entwickelt worden waren. Eine wichtige Errungenschaft war die Integration des neu entwickelten Moduls zum Einfahren der Steuerstäbe und des Moduls zur Quellenanalyse in das Hauptframework. Die endgültige Version von HCP zeichnet sich durch verbesserte Stabilität, Benutzerfreundlichkeit und erweiterte Simulationsfunktionen aus, die speziell auf modulare HTGRs zugeschnitten sind. Es wurden auch Anstrengungen unternommen, um eine robuste Softwareleistung durch kontinuierliche Fehlerverfolgung und Dokumentation sicherzustellen, wobei insbesondere numerische Instabilitäten, Anomalien bei transienten Simulationen und Probleme mit der Speichernutzung während längerer Laufzeiten behoben wurden. Die endgültige Codeversion und die begleitende Dokumentation markieren den erfolgreichen Abschluss der KONHCP-Softwareentwicklung und bilden eine solide Grundlage für zukünftige Forschung, Ausbildung und industrielle Anwendungen.

AP4: Fortsetzung der Arbeiten an der Dokumentation.

4. Geplante Weiterarbeiten

n. a.

5. Berichte, Veröffentlichungen

n. a.

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: 01.01.2025 bis 30.06.2025
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

AP2.1: Der Output von STACY zur Analyse der Ergebnisse wurden verbessert (Benutzerfreundlichkeit). Für jeden Zeitschritt und jeden Batch (Knoten werden zu Batches zusammengefasst) werden die Eingangsparameter wie Defektpartikel Anteil, Brennstofftemperatur, Abbrand, schnelle Fluenz sowie Anteil der Peebles pro Batch und Nuklidinventar zusammengefasst. Die STACY-Ergebnisse wie Spontanfreisetzung (defekt Partikel), Diffusionsfreisetzung (intakte und defekte Partikel), Anzahl der Defektpartikel und Zeit des Versagens sowie die fraktionierte Freisetzung werden für jedes Nuklid, jeden Zeitschritt und jeden Batch zusammengefasst. Diffusionskoeffizienten werden pro Batch in jeder Schicht der Partikel, die Nuklidkonzentration und der Quellterm in jeder Schicht und für alle Nuklide ausgegeben.

STACY-Anwendung mit dem MEDUL Brennstoffmanagement-Modus, der zur Berechnung eines Reaktorkerns im Gleichgewicht verwendet wird (Abb. 1 und Abb. 2). In jedem Zeitschritt wird frischer Brennstoff nachgeladen und verbrannter Brennstoff rezirkuliert. Bislang werden im MEDUL-Modus die Batches mit einer identischen Anzahl von Kernzyklen gemischt (Option „Batch mixing“), bevor sie für einen neuen Kerndurchgang wieder eingefügt werden: Abbrand, Fluenz, Freisetzunganteil, Anzahl der Defektpartikel werden gemittelt. Der Durchgang im Kern homogenisiert die Freisetzung im Kern, diese Homogenisierung wird durch das batchweise Mischen der Kugeln verstärkt. Um eine genaue Darstellung der fraktionierten Freisetzung im Falle eines MEDUL-Brennstoffmanagementmodus zu erhalten, werden die Batches (Kugeln mit unterschiedlichen Historien) getrackt, da Temperatur, schnelle Fluenz und der Abbrand die fraktionierte Freisetzung beeinflussen. Nicht alle Batches können befolgt werden. Die Lösung besteht darin eine definierte Anzahl von repräsentativen Batches zu verfolgen (volume batch/volume node).

Das PANAMA-Modell wurde implementiert und wird im Rahmen des CRP-Projekts weiter verbessert, aufgeräumt und analysiert. Einige Optionen werden nicht weiter weiterverfolgt, da sie sich als ungeeignet erweisen, wie z. B. die Option „Korngrenzendiffusion“.

AP2.2:

Anwendungsrechnungen (Station Black-Out) mit Spaltproduktverhalten (HTR10 und Simplified reactor): Der Code liefert die maximale Brennstofftemperatur und die Freisetzungsfraction für jedes Batch im Normalbetrieb und für Unfallbedingungen. Die Temperatur des Brennstoffs wird bei der Berechnung der Spaltproduktfreisetzung berücksichtigt. Parametrische Studien mit HCP und STACY ONCORE (PANAMA) wurden durchgeführt. Die untersuchten Parameter sind: Kontamination der PyC-Schicht, Recoil, Diffusionskoeffizient, SiC-Schichtgröße, Temperatur, Abbrand und schnelle Fluenz (PANAMA-Modell). Die HCP und ONCORE Ergebnisse zeigen die gleiche Sensitivität.

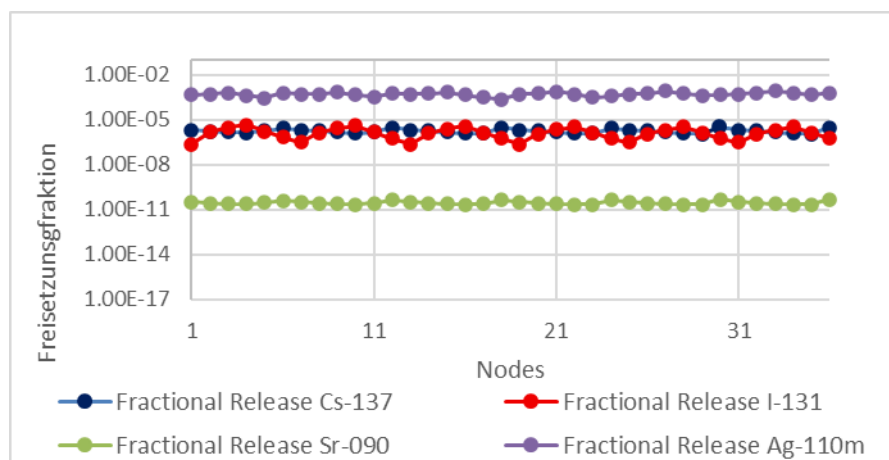


Abb.1: Cs-137, I-131, Ag-110m und Sr-090 Freisetzung nach 301 Tage (11 Shuffling) für jede Zone im Kern – MEDUL Fuel Management Modus – 1 Berechnungskette

Demonstrationsberechnung einer Unsicherheitsstudie: Die Studie quantifiziert den Fehler bei der Spitzentemperatur und der Freisetzung von Spaltprodukten. Zahlreiche Berechnungen wurden mit einem Python-Skript durchgeführt. Das Szenario war: 300 Tage Abbrand bei hoher Temperatur des Brennstoffs (1100°C) gefolgt von 6000 s SBO. Die in der Simulation verwendeten Parameter folgen einer Gaußschen-Verteilung und umfassen: Leistung, Heliummassendurchsatz, Heliumeintrittstemperatur, Diffusionskoeffizient, Kontamination, Anreicherung, Partikelanzahl und Partikelschichtdicke. Jeder Eingangsparameter wurde mit 5 % Abweichung vom Mittelwert variiert. Insgesamt wurden 100 Simulationen durchgeführt, die eine 5%ige Unsicherheit für alle Parameter berücksichtigten. Die sich daraus ergebende maximale Brennstofftemperatur schwankte um einige Prozent, während der Freisetzungsanteil Abweichungen bis zu einem Faktor 2 aufwies, in Extremfällen sogar bis zu einem Faktor 10. Die Wahl einer Abweichung von 5 % ist jedoch zu diskutieren, da die tatsächlichen Unsicherheiten bei den Eingangsparametern in der Regel viel kleiner sind.

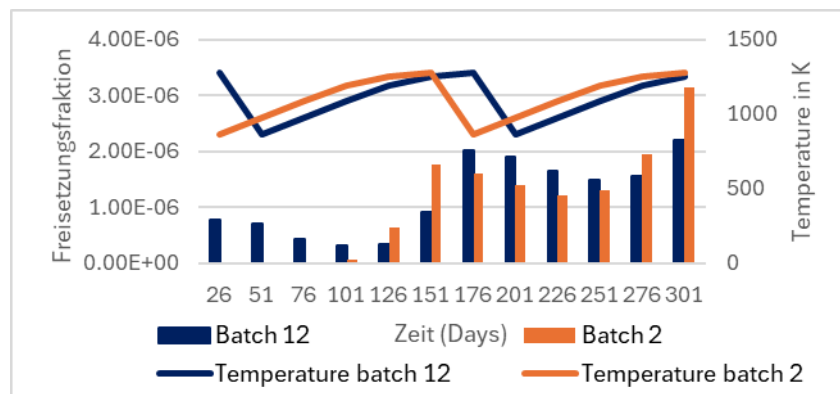


Abb.2: Cs-137 Freisetzung – MEDUL Fuel Management Modus – 2 Batches sind verfolgt

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Verbesserung und Validierung von STACY soll im Nachfolgevorhaben vorangetrieben werden:

- Teilnahme am CRP on Fuel Modelling Exercises for Coated Particle Fuel
- Verbesserung des „Fuel Performance Model“,
- Ermöglichung prismatischer Berechnungen,
- Verbesserung der Dokumentation,
- Verifizierung und Validierung von STACY.

5. Berichte, Veröffentlichungen

M. Colombet, M. Freitag, Technischer Zwischenbericht: Konsolidierung des HTR Code Package HCP, Berichtsnummer KONHCP – ZB 01, Becker Technologies GmbH, April 2025

Vorstellung HCP und des STACY Modul im Rahmen von Konferenzen und inter. Expertentreffen:

- Die Teilnahme am „Coordinated Research Project (CRP) on Fuel Modelling Exercises for Coated Particle Fuel“ wurde bestätigt. Das „Kick-off“ Treffen fand vom 6. bis 9. Mai 2025 in Wien statt. Das CRP-Projekt wird es ermöglichen, die Modellierung der „Fuel Performance“ (Partikel versagen) in STACY zu verbessern, STACY zu verifizieren und mit anderen Codes und Experimenten zu vergleichen.
- Becker Technologies nahm vom 7. bis 9. April 2025 an einem Konsultationstreffen teil, um eine HCP-Arbeitsgruppe einzurichten und den internationalen Schulungskurs vorzubereiten, der vom 3. bis 7. November 2025 stattfinden wird.
- Unterstützung für verschiedene Nutzer auf nationaler und internationaler Ebene wurde geleistet.

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Universität der Bundeswehr München – Institut für angewandte Mathematik und wissenschaftliches Rechnen (LRT-1)		Förderkennzeichen: 02 NUK 071
Vorhaben (Thema/Titel): NukSiFutur-Nachwuchsgruppe iCFD4NS: Innovative Algorithmen für strömungsmechanische Fragestellungen im Bereich der nuklearen Sicherheit		
Themenbereich des Fördervorhabens: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2022 bis 30.06.2027	Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis 30.06.2025	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.835.805,00 EUR	Projektleitung: 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 mit der Weiterentwicklung eines Explosionslösers auf Basis der quelloffenen Finite-Volumen-Bibliothek OpenFOAM begonnen. Erste Validierungsrechnungen wurden anhand der miniRUT-Anlage durchgeführt, wofür geeignete konventionelle und optische Messdaten zur Verfügung stehen. In dieser teilversperrten Geometrie können je nach Wasserstoff/Luft-Gemisch verschiedene Verbrennungsregimes inklusive des Deflagrations-Detonations-Übergangs beobachtet werden. Die aus den zuvor durchgeführten Direkten Numerischen Simulationen gewonnenen Erfahrungen und entwickelten Modellierungsansätze wurden dazu übertragen, wobei der Modellierung von nicht-aufgelösten intrinsischen Flammeninstabilitäten in Wasserstoffflammen mit hohem Oxidatorüberschuss eine entscheidende Rolle zukommt.

In Themengebiet 2 (Wärmetransport in Flüssigmetallen und Salzschnmelzen) erfolgte zunächst die Optimierung der anwendungsnahen T-Kreuzungskonfiguration in OpenFOAM. Dazu wurde eine Reihe von strukturierten und unstrukturierten Rechengittern mit und ohne Verfeinerung der wandnahen Bereiche erstellt. Erste Grobstruktursimulationen mit Wirbelviskositätsmodellen wurden auf dieser Basis durchgeführt und damit Meilenstein 4 des Projektplans nach 36 Monaten erfüllt. Um das turbulente Wärmetransportverhalten von Flüssigmetallen und Salzschnmelzen zu vergleichen, wurden Reynoldszahl und Prandtlzahl der Fluide variiert, wobei die relevanten statistischen Größen deutliche Unterschiede aufwiesen. Während Spannungskorrosion durch die mittlere Temperaturverteilung bestimmt wird, sind Temperaturfluktuationen entscheidend für thermische Ermüdung als Versagensmechanismus.

In Themengebiet 3 (Auswaschen radioaktiver Aerosole / Pool Scrubbing) stand die Verbesserung der Partikelkräftemodellierung im Fokus. Zur Modellierung der beim Grenzflächendurchtritt auf die Partikel wirkenden Kräfte hat sich ein geometrisch motiviertes dynamisches Kontaktwinkel-abhängiges Modell als am besten geeignet herausgestellt. Konsistent mit dem Euler-Modul kommt im Lagrange-Modul nun ein Zeitintegrationsverfahren zweiter Ordnung mit dynamisch angepassten Unterzeitschritten zum Einsatz. Die abschließende Feinjustierung und Validierung der Abscheidungsrate erfolgten mit experimentellen Daten von Fujiwara et al. (2019). Das konzipierte Euler-Lagrange Verfahren mit Zweiwegekopplung ist damit für anwendungsnahe Simulationen einsatzbereit und Meilenstein 5 des Projektplans erfüllt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im nachfolgenden Berichtszeitraum wird in Übereinstimmung mit dem Projektplan an den Arbeitspaketen AP 1.3, AP 2.3 und AP 3.3 gearbeitet. In AP 1.3 wird 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. AP 2.3 befasst sich mit der Ableitung von datengetriebenen Schließungsmodellen für turbulente Wärmetransportprobleme. Ein besonderer Fokus wird hierbei auf die wandnahe Asymptotik der Schließungsmodelle gelegt, da dies für technische Anwendungen in der Reaktorsicherheit von herausragender Bedeutung ist. Herzstück der Methodik ist eine Variante evolutionärer Algorithmen, nämlich Gene Expression Programming. In AP 3.3 werden anwendungsnahe Freisetzungs- bzw. Einspeisesimulationen durchgeführt. Nach erfolgter Validierung, primär durch das Experiment von Abe et al. (2018), wird beispielsweise die Orientierung des eingedüsten aerosolbeladenen Luftstrahls variiert. Es wird sich zeigen, ob sich die Partikelabscheideeffizienz nennenswert ändert, wenn die Eindüsung horizontal statt vertikal erfolgt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Hasslberger, J., Reissmann, M., Sandberg, R. D., & Klein, M. (2025). Exploiting semantic backpropagation to impose near-wall scaling constraints in machine-learned symbolic subgrid-scale closures. *Physics of Fluids*, 37(3). <https://doi.org/10.1063/5.0260447>

Iberl, A., Trautner, E., Klein, M., & Hasslberger, J. (2025). A-posteriori assessment of mixed models for Large Eddy Simulation of polydisperse multiphase flows. *International Journal of Multiphase Flow*, 189, 105231. <https://doi.org/10.1016/j.ijmultiphaseflow.2025.105231>

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Universität Stuttgart, Keplerstraße 7, 70174 Stuttgart		Förderkennzeichen: 02 NUK 074A
Vorhaben (Thema/Titel): Verbundprojekt MISHA: Modellierung von Innovativen Micro Modular Reactors mit Kalium Heat Pipes mit der nuklearen Rechenkette der GRS, Teilprojekt A		
Themenbereich des Fördervorhabens: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2022 bis 31.08.2026		Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis 30.06.2025
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.350.038,00 EUR		Projektleitung: 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: Der kleine Versuchsaufbau wurde mit einem 2 Meter langen Thermosiphon und einem Wärmerohr mit Innenrillen ausgerüstet. Das Heizmodul wurde getestet, zur Verbesserung der Leistung umgestaltet und anschließend erneut getestet. Ein ähnlicher iterativer Prozess wurde für das Kühlmodul durchgeführt. Derzeit laufen Experimente mit 2 Meter langen Wärmerohren, die sich sowohl auf das Anlaufverhalten als auch auf die stationäre Leistung konzentrieren. Darüber hinaus wurden die Auswirkungen ungleichmäßiger Wärmezufuhr in mehreren Experimenten untersucht.

Das System zur Befüllung der Wärmerohre wurde vollständig neu konzipiert, umgebaut und ist nun voll einsatzfähig. Der große Versuchsaufbau für 4 Meter lange Rohre wurde mit der Versuchs-instrumentierung ausgestattet. Ein spezieller Versuchsstand zur Messung von Permeabilität, Porenradius und Porosität wurde entworfen und erfolgreich in Betrieb genommen. Für bereits mehrere Proben wurden die o.g. Parameter erfolgreich bestimmt. Außerdem wurde eine spezielle Software für die Datenanalyse entwickelt.

AP4.2: Das Turbomaschinenmodell wurde unter Verwendung von Luft als Arbeitsmedium für speziell entworfene Leistungskarten getestet.

AP4.3: Der Rekuperator des Luftkreislaufs wurde in ATHLET implementiert. Zur Validierung wurde ein experimentell untersuchter Plattenwärmetauscher eines Luft-Joule-Kreislauf herangezogen. Die Funktionsweise des ATHLET Modells wird gerade anhand von Testrechnungen überprüft.

AP4.5: Verschiedene Regelungsstrategien für den Teillastbetrieb (Bestandsregelung, Turbinendrosselventil, Turbinenbypass) wurden untersucht und umfassend getestet. Das Turbinendrosselventil zeigt die schnellste und genaueste Regelung im Teillastbetrieb. Die Bestandsregelung hingegen reagiert langsamer, behält aber im gleichen Lastfolgeszenario den höchsten thermischen Wirkungsgrad bei.

AP4.6: Das in Matlab implementierte Modell für die Auslegung des Gesamtkreislaufs wurde modifiziert, um verschiedene Auslegungen von Komponenten (Start-up tank, Bypass-Leitungen) zu berücksichtigen. Auf dieser Grundlage wird gerade eine Sensitivitätsanalyse mit der Monte-Carlo-Methode durchgeführt, um die Faktoren, die den größten Einfluss auf die Optimierung der thermischen Leistung haben, zu ermitteln.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP3.1: Eine zweite Gruppe von Wärmerohren ist für die Konstruktion und Fertigung vorgesehen. Die Wärmerohre der ersten Gruppe (gebaut im September-Oktober 2024) werden im Versuchsstand getestet. Die zweite Gruppe besteht aus fünf Rohren mit folgenden Merkmalen: (a) Länge 4 m, keine innere Struktur, (b) Länge 4 m, Rillen und Gitter, (c) Länge 4 m, nur Gitter, (d) Länge 2 m, Rillen und gesintertes Pulver, (e) Länge 2 m, Spalt und Gitter. Die Analyse der Daten wird voraussichtlich den größten Teil der Arbeit im zweiten Halbjahr 2025 ausmachen. Darüber hinaus werden Analysen und Modellierungen der zugrundeliegenden physikalischen Phänomene durchgeführt. Der Aufbau für die Kapillarcharakterisierung kann ggf. weiter verbessert werden.

Wachendes internationales Interesse an den experimentellen Arbeiten: ab 01.10.2025 Masterarbeit einer Studentin der Politecnico di Milano (POLIMI), ein sechsmonatiger Forschungsaufenthalt eines Doktoranden am IKE (Thema: Modellierung von Heat Pipes) ist in Vorbereitung. Kontakte zum Paul-Scherrer Institut (Schweiz) zur Lieferung eines MISHA-Heat Pipe zur tomographischen Bestimmung des Voids in der Verdampferzone.

- AP3.2: Schrittweise Teilinbetriebnahme Versuchsaufbau und erste orientierende Wärmerohrtests.
- AP4.3: Integration des Wärmerohr-Wärmetauschers (Wärmesenke des Joule-Kreislaufs) und Nachrechnungen.
- AP4.5: Untersuchung und Qualifizierung weiterer Regelungsstrategien für Joule-Kreisläufe für Simulationen verschiedener Betriebszustände (Anfahren, Teil-/Volllastbetrieb, verschiedene Lufttemperaturen). Verbesserung des Luftkreislaufs in ATHLET zur Überwindung aktueller Berechnungsfehler.
- AP5.2: Erstellung eines ATHLET-Modells, das den Joule-Kreislauf und die Wärmerohre beinhaltet.

5. Berichte, Veröffentlichungen

R. Meucci, M. Peiretti: Je ein Poster am Tag der Wissenschaft (15. Mai.2025). Zielgruppe: Öffentlichkeit.

Ruggero Meucci (IKE), Daniel Eckert (GRS): Experimental und Simulative Results for Liquid Metal Heat Pipes. KTG Fachtag, Das Heatpipe, der Mikroreaktor und der Weltraum, Stuttgart, 21. März 2025. Zielgruppe: nationales und internationales Fachpublikum.

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Gesellschaft für Reaktorsicherheit, (GRS) gGmbH, Schwertnergasse 1, 50667 Köln		Förderkennzeichen: 02 NUK 074B
Vorhaben (Thema/Titel): Verbundprojekt MISHA: Modellierung von Innovativen Micro Modular Reactors mit Kalium Heat Pipes mit der nuklearen Rechenkette der GRS, Teilprojekt B“		
Themenbereich des Fördervorhabens: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2022 bis 31.08.2026	Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis 30.06.2025	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.185.208,91 EUR	Projektleitung: 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

- AP1.1: Das Serpent Modell wurde an Verfeinerungen des FENNECS Modells angepasst, um kompatible Wirkungsquerschnitte zu erzeugen.
- AP1.2: Das FENNECS Modell wurde verfeinert und der Kern in radialer Richtung in Segmente unterteilt.
- AP1.4: Im Vergleich mit den Serpent Ergebnissen ist die Reaktivität in FENNECS für alle Kernkonfigurationen zu niedrig. Die Änderungen zwischen den einzelnen Zuständen stimmen in beiden Codes gut überein.
- AP2.2: Eine Auswahllogik für die Heatpipe-Modelle wurde in ATHLET implementiert. Weiter wurde eine Literaturrecherche zu Korrelationen für metallische Arbeitsmedien durchgeführt.
- AP2.3: Bei der Modellierung der Dampfströmung wurden weitere Effekte berücksichtigt. Zur Bestimmung der Funktionsgrenzen des HP wurden entsprechende Korrelationen implementiert. Und der Einfluss nicht-kondensierbarer Gase auf das HP-Verhalten wird nun ebenfalls berücksichtigt.
- AP2.4: Die Material Eigenschaften von Alumina und Borcarbide wurden recherchiert und ausgewählte Korrelationen implementiert.
- AP2.5: Zwei Experimente zu horizontalen Natrium-HPs wurden nachgerechnet. Die Ergebnisse werden auf der diesjährigen NURETH-21 Konferenz präsentiert.
- AP5.2: Die Nodalisierung des Kerns in ATHLET wurde weiter zu einem 18 Kanal-Modell verfeinert, um der Unterteilung des Kerns im FENNECS Modell zu entsprechen.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1.2: Ursachenanalyse für die Unterschätzung der Reaktivität durch FENNECS.
- AP2.2: Auswahl und Implementierung der Korrelationen für metallische Arbeitsmedien
- AP2.3: Verbesserte Modellierung vertikaler oder geneigter Heat Pipes
- AP2.4: Auswahl geeigneter Korrelationen für einen Flüssigkeitspool und Implementierung.
- AP2.5: Datensatzerstellung und Nachrechnung der künftigen Experimente am IKE Stuttgart
- AP5.2: Weiterentwicklung des detaillierten ATHLET Modells. Integration des Joule-Kreisprozesses aus AP3 in das MMR-Modell.
- AP5.3: Weiterentwicklung des SPR-Datensatzes: Modellierung der Kontrollelemente, der Alumina-Reflektoren, des Abwärme-Wärmetauscher und der Wärmeabfuhr.

Alle Heatpipe-Entwicklungen werden mit der nächsten AC2-Release voraussichtlich im Herbst 2025 den Anwendern zur Verfügung gestellt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Eckert, D., Meucci, R.: Experimentelle und analytische Ergebnisse zu Flüssigmetall gefüllten Heat-Pipes, Vortrag KTG Fachtag „Das Heatpipe, der Mikroreaktor und der Weltraum“, IKE Stuttgart, März, 2025

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Universität Stuttgart	Förderkennzeichen: 02 NUK 078A
Vorhaben (Thema/Titel): Verbundprojekt InnoPhase: Innovative Methoden der KI zur Beschreibung hochkomplexer Vorgänge in der späten Unfallphase, Teilprojekt A	
Themenbereich des Fördervorhabens: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit	
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.02.2027	Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis 30.06.2025
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.337.344,00 EUR	Projektleitung: 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 Unfallfallphase 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

- AP2: Die FLOAT-Anlage wurde zunächst auf mögliche Leckagen untersucht, um die Systemintegrität zu gewährleisten. Anschließend wurde eine Reihe von Quenchversuchen bei drei verschiedenen Temperaturen durchgeführt: 300°C, 400°C und 500°C. Jedes Experiment wurde auf Video aufgezeichnet, aus dem einzelne Frames als Standbilder extrahiert wurden. Eine Teilmenge dieser Bilder wurde manuell beschriftet, um zwischen trockenen und feuchten Bereichen zu unterscheiden. Diese beschrifteten Bilder dienten als Trainingsdatensatz für die Entwicklung eines maschinellen Lernmodells zur automatischen Erkennung von nassen und trockenen Bereichen im Schüttbett.
- AP3: Die Untersuchung der Kühlbarkeit von Schüttbetten wurde fortgesetzt. Die Schüttbetten werden als symmetrische, trapezförmige Partikelhaufen angenommen. Durch Variation von Parametern wie Partikelgrößenverteilung, Porosität, Betthöhe und der Nachzerfallswärme wurde untersucht, unter welchen Bedingungen eine ausreichende Kühlbarkeit der Schüttbetten gewährleistet werden kann. Zur Erstellung des erforderlichen Datensatzes wurden sowohl der lokale GPU-Cluster als auch der BWUni-Cluster verwendet. Ein Klassifizierungsmodell zur Vorhersage des Endzustands einer Simulation (abgeschreckt oder geschmolzen) wurde entwickelt. Es arbeitet mit einer Genauigkeit von 97 % für geschmolzene und 100 % für abgeschreckte Fälle entwickelt. Darüber hinaus wurde ein Regressionsmodell erstellt, das die Gesamtzeit bis zur vollständigen Abschreckung des Betts mit einem mittleren absoluten prozentualen Fehler von 5 % vorhersagt. Ein weiteres Modell zur zweidimensionalen Vorhersage der Quenchfront wird erstellt und gerade validiert.
- AP5: Erste Versuche bezüglich des aktiven Finetunings von Foundation Models wurden durchgeführt. Dabei wurde die distanzbasierte Selektion mit Gradientenverfahren erweitert.
- AP 6: Projekttreffen März 2025 in Stuttgart. Veröffentlichungen siehe Punkt 5.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP2: Der Plan für die nächsten sechs Monate sieht die Durchführung von Experimenten mit unterschiedlichen Temperaturen im Schüttbett und die Aufnahme zahlreicher Bilder während dieser Experimente vor. Die Bilder werden wiederum beschriftet, um Zweiphasenströmungen zu identifizieren. Der Trainingsdatensatz wird für die Entwicklung des ML-Modells erweitert.
- AP3: Derzeit werden fortgeschrittenere Modellierungstechniken untersucht, darunter physik-informierte neuronale Netze (PINNs) zur Lösung von Energiebilanzgleichungen, die innere Energie, Nachzerfallswärme und Wärmeflüsse im Schüttbett berücksichtigen und räumlich informierte neuronale Netze, um Geometrie und Kühlräume der Schüttbetten präziser vorhersagen zu können. Die für diese Verfahren benötigten Daten werden derzeit aus den Rohdatensätzen extrahiert und sollen innerhalb der nächsten sechs Monate unter Einbeziehung von Robustheitstests implementiert werden.
- AP5: Die Arbeiten zum aktiven Finetuning sollen abgeschlossen werden. Dabei sollen Probleme mit komplexeren Eingaben bzw. Randbedingungen einbezogen werden.
- AP 6: **NEU:** Planung und Durchführung des Events „AI for Nuclear“ (Stuttgart, 20.-21.10.2025). Zielgruppe: Promovierende aus den vom BMFTR geförderten Nuklearthemen. Ziel: Informationsaustausch zu verwendeten KI-Methoden und Netzwerkbildung.
Geplante Veröffentlichungen: @NENE-Konferenz, @EU Workshop ASSAS.

5. Berichte und Veröffentlichungen

Einbindung von Studierenden: *Masterarbeit:* Datensatz zur Abkühlung von Schüttbetten mit unterschiedlichen Porositäten und Entwicklung eines KI-Surrogatmodells zur Vorhersage der

Endabschreckzeit. *Studienarbeit*: Identifikation der Quenchfront innerhalb des FLOAT-Prüfstands mithilfe künstlicher Intelligenz anhand von Videodaten. *Studienarbeit*: Kontinuierliche und adaptive Faltungen für die latente Modellierung von PDEs. *Bachelorarbeit* (Mitbetreuung): Anwendbarkeit künstlicher Intelligenz als alternative Methode zur Vorhersage der kritischen Wärmestromdichte (CHF). Poster von Frau Ananya und Frau Joshi-Thompson am Tag der Wissenschaft (24.05.2025). Vortrag bei KernThemen2025 (Vortragende: Starflinger und Joshi-Thompson, 20.-21.05.2025)

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Ruhr-Universität Bochum (RUB), Universitätsstr. 150, 44801 Bochum	Förderkennzeichen: 02 NUK 078B
Vorhaben (Thema/Titel): Verbundprojekt InnoPhase: Innovative Methoden der KI zur Beschreibung hochkomplexer Vorgänge in der späten Unfallphase, Teilprojekt B	
Themenbereich des Fördervorhabens: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit	
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.02.2027	Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis 30.06.2025
Gesamtkosten des Vorhabens: 883.771,00 EUR	Projektleitung: 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 Schüttsbetten 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 Schüttsbetten (siehe Bericht Stuttgart)
- AP 3: Entwicklung schnelllaufender KI-Modelle für die Simulation der späten Störfallphase
 - AP 3.1: Quenchen von Schüttsbetten (siehe Bericht Stuttgart)
 - AP 3.2: Langfristige Kühlbarkeit von wassergesättigten Partikelschüttungen
- AP 4: Erweiterung der AC² Modellbasis zur Simulation von Ex-Vessel Schüttsbetten
- 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: Aufgrund der voranschreitenden Arbeiten zur Kopplung des in diesem Arbeitspunkt zu entwickelnden ML-Modells mit dem Systemcode AC², wurde das Konzept angepasst. Das Modell soll zukünftig in der Lage sein, zum einen weiterhin mehrere Variablen auszugeben und zum anderen die Werte für eben diese für den folgenden Zeitschritt vorherzusagen. Der Fokus liegt zunächst auf der Wärmeübertragung zwischen Partikel und Kühlmittel. Hierzu wurden die Trainingsdaten anders aufbereitet und dem ML-Modell bereitgestellt. Die Trainingsdaten wurden in Abschnitte von elf Zeitschritten unterteilt, wobei die ersten zehn als Inputdaten fungieren und der elfte die Modellausgabe darstellt. Es wurde das bereits vorhandene mehrschichtige neuronale Netz dahingehend modifiziert, außerdem wurde zu Vergleichszwecken ein rekurrentes neuronales Netz erstellt. Die daraus resultierenden bisherigen Ergebnisse sind angemessen, aufgrund des unausgereiften Entwicklungsstandes der beiden Modelle jedoch noch ausbaufähig.
- AP4: Das modifizierte Trainingsdatenset wird fortlaufend erweitert. Es wurden weitere Anpassungen der Datenbasis an die fortlaufende Entwicklung der ML-Modelle vorgenommen, sodass die erforderlichen Daten je Zeitschritt vorliegen. Im Rahmen der Entwicklung des Kopplungsmodells wurde ein erstes ML-Modell in die Programmiersprache Fortran überführt. Die Struktur des Kopplungsmodells ermöglicht die Übergabe vordefinierter Variablen als Input an das ML-Modell sowie die Ausgabe der vorhergesagten Output-Variablen. So entstand eine erste Schnittstelle.
- AP 6: Projekttreffen in Stuttgart, Teilnahme von zwei Mitarbeiterinnen und des Projektleiters an den KERNthemen in Dresden, Organisation des Workshops „AI for Nuclear“ in Stuttgart.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP 3.2: Das modifizierte mehrschichtige neuronale Netz und das rekurrente neuronale Netz werden um relevante Ein- und Ausgabeparameter mit dem Fokus auf der Wärmeübertragung ergänzt und anhand weiterer Trainingsdaten weiterentwickelt.
- AP 4: Es wird an der Verbindung zwischen Kopplungsmodell und dem Source Code von AC² gearbeitet. Die bisher an das ML-Modell eingegebenen Variablen sollen durch codeinterne Variablen ersetzt werden und das Kopplungsmodell so unmittelbar an AC² angebunden werden. Im weiteren Verlauf soll die Rückgabe der Variablen an AC² implementiert werden.
- AP 6: Teilnahme von zwei Mitarbeiterinnen am Doktorandenseminar in Trier, Teilnahme von einer Mitarbeiterin an der NURETH-21 in Busan, Südkorea, Organisation des und Teilnahme an dem Workshop „AI for Nuclear“, Stuttgart, Teilnahme von zwei Mitarbeiterinnen am Doktorandenkolleg in Stuttgart, Teilnahme von 2 Mitarbeiterinnen am ASSAS Workshop, Brüssel, Teilnahme am AC² Users Meeting, Köln.

5. Berichte und Veröffentlichungen

Keine.

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Becker Technologies GmbH, Neckarstr. 12-14, 65239 Hochheim		Förderkennzeichen: 02 NUK 092
Vorhaben (Thema/Titel): Erweiterung der THAI-Versuchsanlage als SMR-Integral-Anlage		
Themenbereich des Fördervorhabens: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.05.2024 bis 30.06.2025		Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis 30.06.2025
Gesamtkosten des Vorhabens: 3.000.000,00 EUR		Projektleitung: 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

Innerhalb der hergestellten Spundwand wurde das Erdreich abgetragen und die Fundamentierung des Pools hergestellt. Ausgehend davon wurde der Pool in drei Abschnitten in die Höhe errichtet. Nach Fertigstellung des zweiten Abschnitts wurde die Versteifung des Spundwandkastens ausgetrennt und die Spundwände gezogen. Zur statischen Sicherheit wurde das Erdreich innerhalb des Spundwandkastens verfestigt und statisch gegenüber dem eigentlichen Gebäude abgespannt. Der Pool wurde gegen Ende März fertiggestellt und entsprechend abgedichtet und vom zuständigen Ingenieurbüro freigegeben. Die Baugrube wurde verfüllt und mit der Umgebung angeglichen.

Der Behälter wurde fertig geprüft und vom TÜV freigegeben. Die Anlieferung und Aufstellung wird mit dem Rohbau des Anlagengebäudes synchronisiert, die Aufstellstützen sind beschafft und verankert. Die Lüftungsplanung wurde mit der Tiefbauplanung und Rohbauplanung synchronisiert und zur Errichtung freigegeben.

Fertigung und Anlieferung der Dachfenster für den späteren Ein/Aushub der Behälter aus dem Gebäude. Die Integration von Oberlichtern in der Decke des Neubaus war unabdingbar, um das Ein- und Ausheben des neuen SMR-Behälters im Tiefbecken zu ermöglichen. Hierbei ist neben der Positionierung auf die Größe und Demontierbarkeit der Oberlichter zu achten, um reibungslose Abläufe sicherzustellen. Ein wichtiger Aspekt ist die Nutzung von Tageslicht in der ansonsten fensterlosen Versuchshalle. Durch die Verwendung der Oberlichter soll eine gleichmäßige Ausleuchtung erreicht und damit der Energieverbrauch reduziert werden.

Abschluss der Arbeiten an der Kranbahn. Für die Arbeiten an der SMR-Anlage wurde ein Kran gefertigt und installiert, der die Überfahrbarkeit über den gesamten Bereich, einschließlich des neuen Behälters im Tiefbecken ermöglicht. Die Länge und Breite des Krans genügen den spezifischen Raumverhältnissen und Anforderungen des Industriegebäudes. Eine Schlüsseleigenschaft ist die Traglast des Krans von 10 t, wozu die Gebäudestatik entsprechend ausgelegt wurde, um diese Traglast zu ermöglichen. Mit einem 10 t Kran wird das Anheben des Deckels des neuen NU-eX-Behälters sowie der Transport innerhalb des Versuchsgebäudes ermöglicht.

AP2 Infrastruktur-Erweiterung

Der Schachtschrank zur Versorgung der neuen SMR-Anlage wurde auf Rollen gesetzt zur einfacheren Einbringung in den Rohbau mittels vorhandenen Baukrans und dortigem mobilen Transport an den Stellplatz im Anschlussraum.

Die beschaffte Messtechnik für die neue SMR-Anlage wurde bereits konfektioniert und für die Installation am neuen Behälter vorbereitet. Die elektrischen Anschlüsse und die Elektroverteilung im Gebäude und das zugehörige Hutschienensystem bzw. Aluprofile wurden beschafft, vorinstalliert und mittels Inventarisierung gekennzeichnet.

Zur Rezirkulation des Wassers und für die Keimfreiheit wurde das selbstansaugende Pumpensystem geliefert und in den Rohbau integriert. Die Wasserleitung und Abwasserleitung zur Poolversorgung wurden fertiggestellt.

4. Geplante Weiterarbeiten

- keine

5. Berichte, Veröffentlichungen

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Helmholtz-Zentrum Dresden - Rossendorf		Förderkennzeichen: 02 NUK 093A
Vorhaben (Thema/Titel): Verbundprojekt MOWAKOND: Code-Entwicklungen für eine verbesserte Modellierung von Wärmeabfuhrsystemen mit Kondensationsvorgängen, Teilprojekt A		
Zuordnung zu den FuE-Feldern des Förderprogramms: Nukleare Sicherheitsforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2024 bis 28.02.2028		Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis 30.06.2025
Gesamtkosten des Vorhabens: 493.803,00 EUR		Projektleitung: 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 Filmmodell 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

Im Berichtszeitraum wurden verschiedene Entwicklungen und Validierungen zur Modellierung dünner Flüssigkeitsfilme in Gas- Flüssigkeitsströmungen durchgeführt. Diese Arbeiten betreffen hauptsächlich die Arbeitspakete 1 (CFD-Modellierung der Filmdynamik) und 5 (Validierung der CFD-Modelle).

Zunächst wurde die bestehende separate Implementierung des Filmmodells (*isothermalFilm*) in der OpenFOAM Foundation-Version validiert. Es wurden Simulationen für einen Flüssigkeitsfilm durchgeführt, der eine geneigte Fläche hinunterfließt. Das geschah sowohl mit als auch ohne zusätzliche Massenquellen, die für nachfolgende Modellierungsschritte relevant sind. Die Vorhersagen des Modells zur Filmdicke und Oberflächengeschwindigkeit wurden anhand analytischer Lösungen validiert. Anschließend wurde ein Modell zum Morphologietransfer implementiert, um die Kopplung mit aufgelösten Flüssigkeitsschichten in MultiMorph zu ermöglichen und so dickere Flüssigkeitsfilme darzustellen. Das ursprüngliche Transfermodell aus OpenFOAM 12 wurde für Euler-Euler-Löser angepasst. Es wurden mehrere Verbesserungen eingeführt, wie z.B. Transfer-Schwellenwerte basierend auf der lokalen Filmdicke, eine Prozedur zur Dickenberechnung und eine Randbedingung zur Abschätzung der Filmoberflächengeschwindigkeit basierend auf der Scherung aus der Volumenströmung. Diese Randbedingung wurde an Hand einfacher geschichteter Strömungen erfolgreich verifiziert. Das Transfermodell wurde durch Simulationen von geneigten Filmströmungen validiert, wobei der Schwerpunkt auf dem Massenaustausch zwischen dem Film und den Volumenphasen lag. Darüber hinaus wurden zwei krümmungsabhängige Tröpfchenablösemodelle entwickelt. Das ursprünglich für Lagrange-Löser entwickelte Modell von Owen (1985) wurde für Euler-Euler-Simulationen neu formuliert. Ein zweites Modell basierend auf Friedrich et al. (2008) wurde implementiert und anhand vereinfachter Fälle von Rohrströmungen verifiziert.

4. Geplante Weiterarbeiten

Der Schwerpunkt der nächsten Arbeiten liegt auf der Weiterentwicklung und Validierung der bisher implementierten Modelle. Die Entwicklung und Verifizierung des Kopplungsmechanismus zwischen dem Filmmodell und MultiMorph wird fortgesetzt, wobei besonderes Augenmerk auf die genaue Modellierung des Impuls- und Wärmeaustauschs zwischen dem Film und den umgebenden Volumenphasen gelegt wird. Die Robustheit des Gesamtmodells wird anhand einer Taylor-Blasenkonfiguration getestet. Parallel dazu werden neue Modelle für den Tröpfchenabriss und die Tröpfchenabscheidung implementiert und getestet, um den Massenaustausch zwischen der Film- und der dispergierten Phase in MultiMorph besser simulieren zu können. Anschließend erfolgt eine umfassende Validierung anhand relevanter Testfälle wie adiabate Ringströmung in einem horizontalen Rohr, adiabate Ringströmung in einem Rohr mit einer Blende, Strömung in einem Tröpfchenabscheider und einem Wasserabscheider. Weitere geplante Arbeiten betreffen die Implementierung von Wandkondensationsmodellen und die Verifizierung der Wärmeübertragungsfähigkeiten innerhalb des Filmmodells.

5. Berichte, Veröffentlichungen

keine

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Technische Hochschule Deggendorf		Förderkennzeichen: 02 NUK 093B
Vorhaben (Thema/Titel): Verbundprojekt MOWAKOND: Code-Entwicklungen für eine verbesserte Modellierung von Wärmeabfuhrsystemen mit Kondensationsvorgängen, Teilprojekt B		
Themenbereich des Fördervorhabens: Nukleare Sicherheitsforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2024 bis 28.02.2028		Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis 30.06.2025
Gesamtkosten des Vorhabens: 361.450,00 EUR		Projektleitung: Prof. Dr.-Ing. Giuseppe Bonfigli

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Vorhaben zielt darauf ab, Modellierungskonzepte zur Beschreibung der Wärmeübertragung und Zweiphasenströmung in Dampferzeugern und Notkondensatoren für CFD- und Systemcodes zu entwickeln und weiterzuentwickeln. Im Mittelpunkt stehen dabei physikalisch komplexe Strömungsphänomene wie Refluxkondensation, Strömungsinstabilitäten beim Naturumlauf und die Wechselwirkung von Wand- und Kontaktkondensation mit nichtkondensierenden Gasen. Dazu wird das MultiMorph-Konzept unter Verwendung von OpenFOAM weiter optimiert, um dreidimensionale Strömungsmorphologien mit lokalem Wärmedurchgang darzustellen. Die Bestätigung erfolgt basierend auf experimentellen Daten aus Vorläuferprojekten wie PANAS und TOPFLOW. Das Vorhaben ist ein Teilprojekt der NUSAR-Fördermaßnahme zur nuklearen Sicherheitsforschung und wird im Rahmen eines Verbundprojekts in Zusammenarbeit mit geförderten Partnern wie dem Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf (HZDR), der Technischen Hochschule Deggendorf (THD) und der Gesellschaft für Anlagen- und Reaktorsicherheit (GRS) gGmbH sowie assoziierten Partnern wie Framatome GmbH, dem Paul Scherrer Institut (PSI, Schweiz) und VTT Finnland umgesetzt.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Das Vorhaben umfasst die folgenden Arbeitspakete im Teilprojekt „MOWAKOND-B“ an der Technischen Hochschule Deggendorf

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

Modellentwicklung zur Erfassung der Phasenübergänge, die durch Tropfen- und Blasenbildung aufgrund einer zunehmenden Instabilität der Kondensatfilmströmung entstehen.

Arbeitspakete 2.2: Aufbereitung der Daten aus TOPFLOW-Experimenten

Auswertung von Hochgeschwindigkeitsaufnahmen der TOPFLOW-Experimente mit Hilfe zeitgemäßer Bildverarbeitung und gegebenenfalls KI-gestützter Verfahren, um quantitative Validierungsdaten zu extrahieren.

Arbeitspaket 2.3: Validierung des in AP2.1 erstellten Modellpakets

Bewertung der Eignung zur Gegenstrombegrenzung und Flutkurvenberechnung durch den Vergleich der entwickelten Modelle mit TOPFLOW- und PANAS-Daten.

Arbeitspaket 2.4: Validierung des Gesamtmodells mit Phasenübergang

Vereinigung der Modelle aus TP1 mit denen aus AP2.1 zur Darstellung von Kontaktkondensation mit und ohne nichtkondensierbare Gase, Überprüfung anhand von PANAS-Daten und Literatur.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

WP2.1: Das erste CFD-Modell mit dem MultiMorph-Ansatz wurde erstellt. Derzeit erfolgt eine Einarbeitung in das Modellverhalten anhand von vereinfachten 2D-Fällen, um ein grundlegendes Verständnis für die Struktur und Handhabung der Multimorph-Umgebung zu entwickeln.

WP2.2: Die Bild- und Sensordaten aus den Experimenten wurden gesammelt. Aktuell erfolgt eine erste Sichtung und Untersuchung verschiedener Ansätze zur Blasenerkennung, darunter ein klassischer Algorithmus sowie ein ML-basierter Ansatz. Ziel ist es, sich mit den verfügbaren Methoden vertraut zu machen und deren Anwendbarkeit im Kontext der weiteren Auswertung zu bewerten.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im kommenden Berichtszeitraum liegt der Fokus auf der Fortführung und Auswertung der in AP2.1 begonnenen Simulationen sowie der schrittweisen Erweiterung des Modells um die dreidimensionale Geometrie. In AP2.2 werden die ausgewählten Bildverarbeitungsalgorithmen evaluiert und auf ihre Eignung zur automatisierten Blasenerkennung getestet. Die Modellansätze werden in AP2.3 anhand experimenteller Daten aus TOPFLOW validiert. Für AP2.4 ist eine Abstimmung mit AP1 hinsichtlich der Modellkombination geplant, um später ein Gesamtmodell mit Phasenübergängen zu erstellen. Neben den TOPFLOW-Experimenten wird zur weiteren Validierung auch weitere Gegenstromliteratur herangezogen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Im Berichtszeitraum wurden keine zitierfähigen Veröffentlichungen erstellt.

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Gesellschaft für Reaktorsicherheit, (GRS) gGmbH, Schwertnergasse 1, 50667 Köln		Förderkennzeichen: 02 NUK 093C
Vorhaben (Thema/Titel): Verbundprojekt MOWAKOND: „Code-Entwicklungen für eine verbesserte Modellierung von Wärmeabfuhrsystemen mit Kondensationsvorgängen“		
Themenbereich des Fördervorhabens: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2024 bis 29.02.2028	Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis 30.06.2025	
Gesamtkosten des Vorhabens: 387.270,00 EUR	Projektleitung: 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 Prädiktion der Wärmeübertragungsleistung 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 am Arbeitspaket AP3.2 durchgeführt:

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 im Arbeitspaket AP3.2.

AP3.2 Es wurden zwei zusätzliche Strömungskarten in ATHLET implementiert. Dabei handelt es sich um die Karte nach Kumar et. al. für nach unten gerichtete Rohrströmungen sowie um die Karte nach Passoni et. al. für die Zweiphasenströmung durch einen Plattenwärmeübertrager. In beiden Karten lassen sich die Strömungsformen in Abhängigkeit der Leerrohrgeschwindigkeiten für Gas und Flüssigkeit identifizieren. Die Übergänge zwischen den Strömungsformen wurden auf Basis des Abstands zwischen dem als Punkt in der Karte repräsentierten Zustand (definiert durch die Leerrohrgeschwindigkeiten) und den in der Karte vorhandenen Übergangskurven berücksichtigt. Der ermittelte Abstand wird in einer Interpolationsroutine in ATHLET verwendet, um den Anteil der entsprechenden Strömungsformen im Übergangsbereich zu bestimmen. Mittels ATHLET Datensätzen, die eine nach unten gerichteter Strömung in einem Rohr bzw. eine Strömung in einem Plattenwärmeübertrager abbilden, wurden Testrechnungen mit verschiedenen Leerrohrgeschwindigkeiten durchgeführt, um zu testen, ob ATHLET die Strömungsform korrekt bestimmt. Die ermittelten Strömungsformen wurden dann mittels Python in die entsprechende Karte gezeichnet. Damit konnte die Implementierung beider Karten erfolgreich verifiziert werden. Weiterhin wurde mit der Implementierung einer dritten Karte begonnen, die für die senkrechte Strömung in einem Rohr geeignet ist (Barnea et. al.). Es konnten im Berichtszeitraum experimentelle Daten für die Zweiphasenströmung im Plattenwärmeübertrager aufgetan werden. Für verschiedene Gas- und Wasservolumenströme wurden die Strömungsform sowie der Druckverlust bestimmt.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP3.2: Die neue Strömungskarte wird in ATHLET implementiert und getestet. Die PKL/SACO Experimente sowie die neu identifizierten Plattenwärmeübertragerexperimente sollen genutzt werden, um die Karten zu testen. Enzwicklungsbedarf hinsichtlich der Wand- und Zwischenphasenreibung kann so ebenfalls identifiziert werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

- kein

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: KSB SE & Co. KGaA, 67225 Frankenthal		Förderkennzeichen: 02 NUK 094A
Vorhaben (Thema/Titel): 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: 01.01.2025 bis 30.06.2025
Gesamtkosten des Vorhabens: 469.303,00 EUR		Projektleitung: Thomas Franck

1. Vorhabensbeschreibung / 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 Projektinhalte 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. Ein Projekttreffen bei KSB hat im Januar 2025 in Frankenthal stattgefunden. Absprachen bzw. Ergebnisse hieraus wurden in einem Protokoll festgehalten.

AP 2: Die Planung zum Umbau des Prüfstandes für die dynamischen Strömungsversuche wird von der TUD-WKET verantwortet. KSB unterstützt hier bei Fragen zur Dimensionierung und Strömungstechnik.

AP 3: Im Berichtszeitraum wurde mit der Beschaffung der Werkstoffproben durch beide Projektpartner begonnen. An der TUD-WKET wurden entsprechende Schmelztiegel sowie Öfen für die statischen Auslagerungstests vorbereitet. Die Werkstoffe wurden zur besseren Planung der Untersuchungen in verschiedene Kategorien eingeteilt.

Erste Werkstoffproben wurden bereits für die Auslagerungsversuche vorbereitet, dabei wurde eine definierte Oberfläche an den Proben hergestellt. Zur Analyse einer möglichen Spannungsrisskorrosion sollen vorgespannte Biegeproben in Anlehnung an ASTM G30-97 hergestellt und ebenfalls untersucht werden. Gespräche zu den geplanten Ermüdungsversuchen am Fraunhofer-Institut für Werkstoffmechanik wurden seitens der Projektpartner begonnen.

Die Zusammensetzung des Salzes erfolgte in Abstimmung zwischen beiden Projektpartnern. Die Vorbereitung der Salzzusammensetzung durch die TUD-WKET beinhaltet die Trocknung des Salzes sowie die Zugabe von Magnesium zur Oxidation. Durch die Zugabe von Magnesium soll die Konzentration der korrosiven Verunreinigungen gesenkt werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP 1: Im kommenden Berichtszeitraum sind in regelmäßigen Abständen virtuelle Projekttreffen geplant. Ende 2025 soll ein Projekttreffen bei der TUD-WKET in Dresden stattfinden.

AP 2: Der Umbau des Prüfstandes wird durch die TUD-WKET verantwortet. KSB unterstützt hier bei Fragen zur Hydraulik.

AP 3: Die geplanten Ermüdungsversuche beim Fraunhofer Institut werden durch die TUD-WKET beauftragt. Weitere Abstimmungsgespräche dazu sollen im kommenden Berichtszeitraum stattfinden. Zu klärende Punkte hierbei sind u.a. die Werkstoffwahl, Definition der Lastszenarien, Frequenz der Zyklen, Anzahl der Zyklen, Anzahl der Versuche in Luft bzw. in Chloridsalz!?

Die statischen Auslagerungstests mit den Werkstoffen der Kategorie A sollen im August 2025 starten. Daran anschließend finden die gravimetrischen und metallographischen Untersuchungen an den Proben statt.

Die Werkstoffe der Kategorie B werden voraussichtlich gegen Ende 2025 beginnen und umfassen weitere metallische- und keramische Werkstoffe, Dichtungen sowie Schweißverbindungen.

AP 4: Unabhängig von der Wahl des Werkstoffes sollen bereits in dieser frühen Planungsphase alle notwendigen Informationen zur Dimensionierung des Bauteil-Versuchsträgers betrachtet werden. Der Bauteil-Versuchsträger wird in die COSMOS Versuchsanlage integriert werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Im Berichtszeitraum wurden seitens der TUD-WKET am 20.05.2025 Inhalte zum Projekt bei der Veranstaltung „KERNthemen“ in Dresden in einem Kurz-Vortrag vorgestellt.

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Technische Universität Dresden, Professur für Wasserstoff- und Kernenergietechnik		Förderkennzeichen: 02 NUK 094B
Vorhaben (Thema/Titel): 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: 01.01.2025 bis 30.06.2025
Gesamtkosten des Vorhabens: 742.907,00 EUR		Projektleitung: 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 Projektinhalte 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: Am 29.01.2025 fand das Kick-off-Meeting beim Projektpartner KSB in Frankenthal statt. In gemeinsamen monatlichen Videokonferenzen werden jeweils aktuelle Fragen zwischen den beiden Projektpartnern besprochen bzw. geklärt.

Die Zusammenarbeit zwischen KSB und TUD-WKET wurden in einem beiderseitig signierten Kooperationsvertrag fixiert.

AP2: Im Berichtszeitraum wurden die Arbeiten zur Modifizierung der Versuchsanlage COSMOS gestartet. Sie beinhalten die Neukonstruktion des Tankdeckels. Das ursprünglich favorisierte Konzept, die Testmuster in den Tank einzubringen und damit der strömenden Atmosphäre auszusetzen, wurde nicht weiterverfolgt, da damit die Strömungsbedingungen nicht genau definiert werden können.

Als Alternative wird ein Loop für die Durchführung der Korrosionsuntersuchungen in strömender Salzsäure vorgesehen, der mit einer zusätzlichen Heizung ausgestattet wird, um definierte thermische Bedingungen während der Untersuchungen zu gewährleisten.

Die vorhandene Anlage wird so modifiziert, dass das Salz im Speichertank ausgetauscht werden kann.

AP3: Zur Charakterisierung der Salze wurde ein Konzept für die DSC- Messungen der Salze und Salzmischungen erarbeitet.

Die Auswahl der Testmaterialien ist abgeschlossen, die Testmuster wurden beschafft bzw. vom Projektpartner KSB zur Verfügung gestellt. Die Testmuster wurden einer metallografischen Bearbeitung unterzogen, um Oberflächen herzustellen, mit denen die Vergleichbarkeit der Ergebnisse abgesichert werden kann. Das Setup für die Korrosionstests in statischer Salzsäure ist vorbereitet und die Versuchsbedingungen sind definiert.

Details aus dem AP 3.2 (Ermüdungsversuche in Salzsäure) wurden mit dem Auftragnehmer Fraunhofer IWM besprochen, um die Konzeption für die Versuche erarbeiten zu können.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1: Im 2. Halbjahr 2025 finden weiterhin mindestens einmal monatlich Videokonferenzen statt, um aktuell anstehende Fragen zwischen den Projektpartnern zu besprechen. Zusätzlich ist ein Projekttreffen in Präsenz an der TU Dresden vorgesehen, bei dem die Ergebnisse der ersten Testreihe der statischen Korrosionsversuche vorgestellt und diskutiert werden.

AP2: Die Konstruktionen zur Modifizierung der Versuchsanlage COSMOS werden weitergeführt. Es ist geplant, die Zeichnungen an die TUD-eigene Werkstatt zu übergeben und die Bestellung der Halbzeuge auszulösen. Im IV. Quartal soll die Versuchsanlage zusammengebaut und komplettiert werden, damit der Testbetrieb zum Jahresende 2025 anlaufen kann.

AP3: Der Start der ersten Serie der statischen Korrosionstests bei 700 °C erfolgt zu Beginn des 2. Halbjahres, anschließend ist die gravimetrische und metallografische Auswertung der Ergebnisse geplant. Die statischen Korrosionsversuche dienen zum Screening und erstrecken sich über einen Zeitraum von ca. 168 Stunden. Nach der Auswertung dieser Serie schließen sich Langzeituntersuchungen an, die einen Zeitraum von mindestens 500 Stunden umfassen.

Details zur Erteilung des Unterauftrages zum Ermüdungsverhalten der interessantesten Materialien sollen geklärt werden, damit der Auftrag erteilt werden und das experimentelle Setup entsprechend vorbereitet werden kann.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Bisher wurden keine Berichte und Veröffentlichungen zusammengestellt.

2.2 Entsorgungsforschung

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Friedrich-Schiller-Universität Jena (FSU)	Förderkennzeichen: 02 NUK 066B
Vorhabenbezeichnung: Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklidentfernung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt B	
Themenbereich des Fördervorhabens: Nukleare Entsorgung: Förderkonzept 2021-2025, Nukleare Sicherheitsforschung: Förderkonzept Grundlagenforschung Energie 2020+	
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2021 bis 31.07.2025	Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis 30.06.2025
Gesamtkosten des Vorhabens: 720.635,00 EUR	Projektleitung: 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: Auf Grundlage der ausgewerteten Permeabilitätsdatensätze sollte die Segmentierung der μ CT-Daten weiterhin manuell verbessert werden – insbesondere durch den histogrammbasierten Abgleich bei Datensätzen mit lediglich drei Phasen (Sediment, Biomasse, Wasser), unter Verwendung hochauflösender Detailaufnahmen (Voxelgröße $1,7\mu\text{m}$) und Überblicksaufnahmen (Voxelgröße $8,4\mu\text{m}$) von einem Säulenversuch unter Benutzung der Software Dragonfly. Die abgeglichenen Datensätze wurden anschließend in der Software für maschinelles Lernen (Ilastik) zur Phasenzuordnung weiterverarbeitet. Ziel ist es, die gemessenen Permeabilitätswerte besser vergleichen und im Hinblick auf Transportprozesse interpretieren zu können. Optimierte Permeabilitätsdatensätze wurden im Rahmen der EGU-General Assembly 2025 in Form eines Posters präsentiert. Das gewachsene *Schizophyllum commune* aus dem zweiten Säulenversuch wurde mittels PCR-Analyse verifiziert. Alle Experimente wurden umfassend dokumentiert und zusammengeführt.

AP 3: Die ausgewertete und gemessene Permeabilität von einem zweiten Versuch (Wiederholungsversuch) wurde analysiert und zur Ermittlung der Unsicherheiten des Workflows verglichen.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP 1: abgeschlossen

AP 2: abgeschlossen

AP 3: abgeschlossen

5. Berichte, Veröffentlichungen

Ariunzaya Löwe, Saeid Sadeghnejad, Lena Samhammer, Susanne Seidel, Maximilian Herold, Erika Kothe,

Thorsten Schäfer: Monitoring the influence of *Schizophyllum commune* growth in pore space structure using 4D X-Ray microscopy. EGU General Assembly 2025 Wien 27.-02.05.2025, Poster.

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.

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e.V., Bautzner Landstrasse 400, 01328 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 072
Vorhaben (Thema/Titel): NukSiFutur Nachwuchsgruppe TecRad: Wechselwirkung von Technetium mit Mikroorganismen, Metaboliten und an Mineral-Wasser Grenzflächen - Radioökologische Betrachtungen		
Themenbereich des Fördervorhabens: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2022 bis 30.06.2027	Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis 30.06.2025	
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: Die Komponenten der Kopplung von Infrarot-Spektroskopie und Elektrochemie (IR-EC) wurden geliefert. In Kooperation mit JGU Mainz wurden Tc Karbonatkomplexe mittels Kapillarelektrophorese gekoppelt mit ICP-MS untersucht. Eine Zuordnung der Peaks zu Tc^V , Tc^{IV} und Tc^{III} ist möglich.

AP2: Die direkte Wechselwirkung von Tc^{VII} und Fe^{III} mit *Desulfitobacterium sp.* G1-2 wurde in Anwesenheit von Wasserstoff an der Universität Manchester untersucht. Fe^{III} (als Ferrihydrit) wurde zu Magnetit innerhalb von 10 Tagen reduziert. Die Tc Konzentration in Lösung reduzierte sich innerhalb von 14 Tagen auf 30%. An der Diamond Light Source wurden XAS-Messungen an der Tc K-Kante für die Tc-haltigen Bakterien durchgeführt. Tc^{IV} wurde identifiziert.

AP3: Die Wechselwirkung von Tc^{IV} mit verschiedenen organischen Molekülen (EDTA, DTPA und NTA) wurde in Konkurrenz mit Eu^{III} mittels zeitaufgelöster laserinduzierter Fluoreszenz untersucht. Vorläufige Daten zeigen eine Komplexierungskonstante $\log K = 5.43$.

AP4: Erstmals wurden XAS-Experimente an der Tc K-Kante für Tc^I haltigen Minerale (Hämatit, Febex Bentonit und Pyrit) untersucht. Dabei wurde der Einfluss des pH-Wertes berücksichtigt. Die Spektren bestätigen Tc^I für alle Proben. Eine erste Analyse der Daten zeigt, dass sich die molekulare Umgebung von Tc in Abhängigkeit des Minerals und des pH-Wertes ändert. Redoxveränderungen werden nicht beobachtet, dies bestätigt die hohe Stabilität von Tc^I in wässriger Umgebung.

AP5: XAS-Experimente an der Tc K-Kante wurden für eine Vielzahl von Tc haltigen Pyrit Proben in An- und Abwesenheit von Siderophor DFOB durchgeführt. Die Spektren zeigen, dass in Anwesenheit von Siderophor DFOB Tc in der Oxidationsstufe Tc^{VII} vorliegt. Dies hat die Diskussion über die Rolle von DFOB als Oxidationsmittel eröffnet, und es werden derzeit elektrochemische Experimente durchgeführt.

AP6: Eine Modellierung der Löslichkeit der Pyrite in Anwesenheit von Acetat, Succinat, und Siderophor wurde durchgeführt.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1: Weiterentwicklung der Kopplung von Infrarot-Spektroskopie und Elektrochemie, und EXAFS Messungen an KARA (Karlsruhe) (10/25).

AP2: Untersuchung der direkten Wechselwirkung von Tc mit den Bakterien *Desulfitobacterium sp.* G1-2, und *Pseudodesulfovibrio aespoensis* in Anwesenheit von Pyruvat.

AP3: Bestimmung der Komplexierungskonstanten von Tc mit EDTA, DTPA, Acetat, Succinat und Siderophor DFOB.

AP4: Analyse der molekularen Umgebung von Tc in den Mineralien in Abhängigkeit vom pH-Wert.

AP5: Untersuchung der Wechselwirkung von Tc^I mit Mineralien in Anwesenheit von Metaboliten.

Planung des TecRad Herbst Schule. Dieser wird vom 24. bis 27.11.2025 am HZDR stattfinden und mit Aktivitäten der BMUV geförderten RULET Projekt abgestimmt. Programmplanung und Einladung der Gastredner, Abstract-Einreichung, Organisatorisches

5. Berichte, Veröffentlichungen

- Strub E. et al. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2025**, 1-19.

- Vorträge (6): (1) *American Chemical Society Spring Meeting 2025* (23-27.03.25, San Diego), (2) Eingeladene Vorträge an Clemson University (28.03.25, Clemson) und University of Florida (03.04.25, Gainesville), (2) *Thermodynamic Modelling Workshop on Reactive Transport* (12-14.05.25, Braunschweig), (1) *KernThemen* (20-21.05.25, Dresden).

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Institut für Radioökologie und Strahlenschutz, Leibniz Universität Hannover		Förderkennzeichen: 02 NUK 075A
Vorhaben (Thema/Titel): Verbundprojekt SOLARIS: Speziation und orts aufgelöste Analyse von Radionukliden mittels Laser-Ionisations Massen-Spektrometrie		
Themenbereich des Fördervorhabens: Energieforschungsprogramms der Bundesregierung in der nuklearen Sicherheitsforschung und der Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2022 bis 31.12.2025		Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis 30.06.2025
Gesamtkosten des Vorhabens: 874.612,00 EUR		Projektleitung: 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

Auf der Suche nach Kernbrennstoffpartikeln aus marinen Umgebungen stand ein Bohrkern von der Küste Sellafields zu Verfügung. Hierfür wurde der Bohrkern stratigraphisch aufbereitet und gammaspektrometrisch nach Aktivitätshotspots durchsucht. Neben einer generellen Erhöhung von ^{241}Am und ^{137}Cs konnten bisher leider keine Anomalien gefunden werden. Eine weitere Analyse des Bodens (Korngrößenanalyse etc.), steht noch aus.

Im Projekt wurde eine neue Masterarbeit begonnen, die sich auf die vorhandenen Bodenproben aus Thule konzentriert. Ziel ist es, weitere radioaktive Partikel aus der Probenmatrix zu isolieren und zu charakterisieren. In einem nächsten Schritt werden Auflösungsexperimente durchgeführt, um das Verhalten der Partikel in der Umwelt besser vorhersagen zu können.

Ein weiterer Fokuspunkt war die Weiterarbeit an zu veröffentlichenden Artikeln.

Im Zuge der fortlaufenden Instandhaltung des Lasersystems wurde das komplette LabView Paket aktualisiert. So wurden alle Steuerprogramme von 32bit auf 64bit umgeschrieben und auf die neueste LabView Version 2025 angepasst. Dabei wurde eine defekte Kontrolleinheit identifiziert, für die ein modernes Ersatzgerät bestellt wurde. Notwendige softwareseitige Anpassungen für den neuen Controller wurde vorbereitet, sodass dieser bei Lieferung schnellstmöglich in das System integriert werden kann. Im Rahmen des Aufbaus des Blinking Lasers wurde die Größe der bei der rL-SNMS gesputterten Neutralwolke bestimmt, um so die etwaige Anfälligkeit des Messsystems auf Positionsänderungen vom Laser Strahl zu untersuchen. Hierzu wurde der fokussierte Strahl über die Neutralteilchenwolke gerastert und gleichzeitig seine Position mithilfe einer Strahlkamera bestimmt. Es konnte gezeigt werden, dass der Durchmesser der Neutralteilchenwolke im Bereich einiger weniger 100 μm liegt, was gut mit Simulationen aus vorangegangenen Arbeiten übereinstimmt.

Es wurde mit dem Schreiben des Abschlussberichtes begonnen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Es sind Auslaugungsversuche an einzelnen, synthetisch hergestellten Uranpartikeln vorgesehen, um sowohl etablierte als auch neu entwickelte Untersuchungsmethoden zu validieren. Dazu werden Referenzpartikel benötigt, die gleichzeitig als Vergleichsbasis für verschiedene Messverfahren im Rahmen des Solaris-Projekts dienen. Parallel dazu werden weitere Umweltproben aufbereitet, um zusätzliche radioaktive Partikel zu identifizieren und die Datengrundlage weiter auszubauen.

Im Rahmen der Entwicklung des „Blinkings“ soll zur Unterscheidung von resonanter und nicht-resonanter Messung ein identifizierendes Signal in die ToF-SIMS Messdatei integriert werden. Durch Filtern der Einzelspektren nach diesem Signal kann so zwischen Untergrund und resonanter Messung sortiert werden. Das Signal soll gleichzeitig als Trigger für die Frequenzverschiebung des Lasers dienen. Auf Basis der Ergebnisse der Vermessung der Neutralteilchenwolke soll eine Anpassung des Laserfokus erfolgen.

Der Abschlussbericht soll erstellt werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

T. Weissenborn: Chemistry of individual micrometer-sized "hot-particles": how to measure characterize environmental behaviour, MARCXIII, Kailua-Kona (Poster)

P. Hanemann: Characterisation of individual micron sized nuclear weapons fragments from the Thule area by rL-SNMS MARCXIII, Kailua-Kona (Vortrag)

SOLARIS-Team: Nordische Mythen, griechische Götter und Engel, Strahlenschutz Praxis 31, Fachverband für Strahlenschutz e.V.

M. Raiwa: Vortrag: RCA-Workshop Dresden. 5. Juni „Ultrapurendetektion: Anwendung in Forensik, Sicherheitsanalysen und Entsorgung“

P.Hanemann et al.: Characterisation of individual micron sized nuclear weapons fragments from the Thule area by rL-SNMS, Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry (Submitted)

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Saarstr. 21, 55122 Mainz		Förderkennzeichen: 02 NUK 075B
Vorhaben (Thema/Titel): Verbundprojekt SOLARIS: Spurendetektion und orts aufgelöste Analyse von Radionukliden mittels Laser-Ionisations Massenspektrometrie		
Themenbereich des Fördervorhabens: Grundlegende Forschungsarbeiten mit Bezug zur nuklearen Sicherheit insbesondere aus dem Bereich Entsorgungsforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2022 bis 31.12.2025	Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis 30.06.2025	
Gesamtkosten des Vorhabens: 801.987,50 EUR	Projektleitung: 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) wurden im Rahmen einer Masterarbeit Experimente zur Bestimmung der Porosität von Opalinustongestein (OPA) mittels Ausdiffusion von HTO und $^{22}\text{Na}^+$ sowie Diffusionsexperimente mit $^{237}\text{Np(V)}$ ($c_0 = 8 \mu\text{M}$) in OPA durchgeführt. In einer weiteren Masterarbeit wurde der Einfluss der Probenmatrix (Metallfolie, OPA, HCP) auf das Sputterverhalten von Uran und Plutonium in der TOF-SIMS systematisch untersucht und durch XPS-Messungen begleitet. In einem Experiment zur Diffusion von $^{239}\text{Pu(V)}$ ($c_0 = 4 \mu\text{M}$) in OPA bei Anwesenheit von deutlich mehr $^{238}\text{U(VI)}$ ($c_0 = 0,1 \text{ mM}$) wurde gegenüber früheren Diffusionsversuchen mit einer geringeren Urankonzentration kein signifikanter Unterschied beobachtet. Die Modellierung aller bisher gemessenen Diffusionsprofile von Pu konnte abgeschlossen und die makroskopischen Diffusionsparameter bestimmt werden.

Für den Vergleich der rL-SNMS Apparaturen innerhalb des Verbundes wurden Eisenoxidpartikel, die ^{239}Pu bzw. ^{242}Pu und ^{238}U in verschiedenen Atomverhältnissen enthalten, durch Hydroxidfällung und anschließendes Sintern hergestellt und mittels TOF-SIMS und rL-SNMS analysiert. Dabei kamen die in Zusammenarbeit mit dem Institut für Physik (IPh) aufgebauten Ti:Saphir-Laser zum Einsatz.

Am IPh wurden Effizienzmessungen zur Charakterisierung der verwendeten zwei- und dreistufigen Anregungsschemata für Np, Pu und Cm durchgeführt. Dabei konnten neue, sehr effiziente Schemata identifiziert werden. Eines der zweistufigen, im SIRIUS Projekt entwickelten Anregungsschemata für Pu zeigt Vorteile in Bezug auf Sättigung und Effizienz gegenüber den bisher eingesetzten dreistufigen Anregungsschemata, welche eine deutlich höhere Sättigungsleistung im dritten Anregungsschritt benötigen. Bei den Effizienzmessungen am RISIKO-Massenseparator konnten Effizienzen für alle drei genannten Actiniden von über 20% demonstriert werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

In der KCh soll die Auswertung der Experimente zur Porositätsbestimmung von OPA und zur Diffusion von ^{237}Np sowie von $^{239}\text{Pu}/^{238}\text{U}$ in OPA abgeschlossen werden. Der Aufbau des neuen Lasersystems in der KCh wird mit der Installation des dritten Ti:Saphir-Lasers abgeschlossen. Anschließend werden gemeinsam mit dem IPh die zwei- und dreistufigen Laseranregungsschemata für die rL-SNMS von Pu vergleichend untersucht. Die Messungen an den Eisenoxidpartikeln werden abgeschlossen und die Partikel anschließend dem IRS für Vergleichsmessungen mit rL-SNMS zur Verfügung gestellt. Außerdem sollen die Arbeiten zu den Arbeitspaketen 4.1, 4.2 und 4.3 abgeschlossen werden.

Im IPh sind Kalibrierungsmessungen mit Actiniden am RISIKO-Massenseparator vorgesehen, die für die geplante gemeinsame Publikation aller Verbundpartner benötigt werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

D. Shao: XPS and TOF-SIMS studies of uranium and plutonium electrolytic deposits, 2025, Mainz (Masterarbeit)

F. Berg, C. Sirleaf, J. Lohmann, M. Breckheimer, T. Reich: Investigation of plutonium diffusion profiles in Opalinus Clay rock via TOF-SIMS and rL-SNMS, Appl. Geochem. 183 (2025) 106332, DOI: 10.1016/j.apgeochem.2025.106332 (Veröffentlichung)

R. Hasse, S. Berndt, Ch. E. Düllmann, S. Raeder, K. Wendt: Isotopic purification of trans-uranium tracers using RIMS at RISIKO and their characterization with AMS (I), DPG Frühjahrstagung, Köln, 2025 (Vortrag)

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: TU Dresden, FR Chemie und Lebensmittelchemie, Professur für Anorganische Molekülchemie	Förderkennzeichen: 02 NUK 077A
Vorhaben (Thema/Titel): 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	
Themenbereich des Fördervorhabens: Grundlagenforschung Energie/Nukleare Sicherheitsforschung	
Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2023 bis: 31.03.2026	Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis: 30.06.2025
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.575.453,00 EUR	Projektleitung: 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 Zucker-Aminosäure-Derivaten fortgeführt. Die entwickelten Synthesemethoden konnten erfolgreich auf Peptide übertragen werden, so dass derartige Verbindungen für die systematischen Untersuchungen zum Komplexbildungsverhalten zur Verfügung stehen. Darüber hinaus wurde Triglycin als einfaches Tripeptid durch Einfügen einer Harnstoffgruppe modifiziert und die Komplexbildungseigenschaften untersucht. Röntgenbeugungsexperimente an Einkristallen von dem Yb(III)-Komplex bestätigen eine Metall-Koordination durch 4-O-Donoratome von Carbonylfunktionen von 4 Ligandmolekülen. Die Koordinationssphäre ist durch eine Nitrat-Gegenion und Lösungsmittelmoleküle gesättigt.

In der Henle-Gruppe wurden die Arbeiten an Caseinmicellen, freien Caseinen sowie zum Amyloid-Bildungsverhalten von Molkenproteinen und Caseinen weitergeführt. Die Beladungsversuche wurden mit Eu(III) sowie Uranylionen in Zusammenarbeit mit der Brunner- und Weigand-Gruppe durchgeführt, wobei eine Abhängigkeit von der Tierart und der Zusammensetzung der Micellen zu erkennen war. Vergleichende Experimente mit fibrillären Molkenproteinassoziaten zeigten eine hohe Abtrennung der Metallionen aus wässriger Lösung (>90%). Vervollständigt wurden die Studien der Komplexbildungseigenschaften mittels TRLFS-Messungen am HZDR. Weiterhin wurden modifizierte Caseinmicellen als mögliche Transportsysteme für *f*-Elemente untersucht. Dabei wurden erste sog. Caseinmicellskelette hergestellt und Beladungsversuche mit Eu(III) sowie Uranylionen durchgeführt. Die umfassende strukturelle Charakterisierung erfolgt unter anderem mittels NMR-Spektroskopie eng in Zusammenarbeit mit der Brunner-Gruppe. Ferner war die Präparation von Fibrillassoziaten für Molkenproteinisolat (WPI) erfolgreich und deren Bildung konnte mittels Rasterkraftmikroskopie abgebildet werden. Die Durchführung erster Fibrillierungsprotokolle von angereicherten Fraktionen des β -Casein und α_{s1} -Casein zeigten das amyloidogenes Verhalten der jeweiligen Proteine. Zusätzlich zu den oben erwähnten Arbeiten an Caseinmicellen wurden in der Brunner-Gruppe detaillierte NMR-Experimente zum Bindungsverhalten von *f*-Elementen (La(III); Eu(III), Yb(III)) an phosphorylierte Aminosäuren (speziell Phosphoserin) durchgeführt. Hierzu kam eine Kombination aus Flüssigkeits- und Festkörper-NMR-Spektroskopie zum Einsatz, da die starke Wechselwirkung von Phosphoserin mit den genannten *f*-Elementen schnell zur Präzipitatbildung führt. Diese Experimente führten zu detaillierten Aussagen über die Struktur der gebildeten Komplexe auf atomarer Ebene und zur Detektion spezifischer Wechselwirkungen der Metallionen mit den Phosphat- und Carboxylatgruppen der untersuchten Aminosäuren. Die NMR-Resultate wurden in einem Posterbeitrag bei der EUROMAR 2025 in Oulu (Finnland) dem internationalen Fachpublikum vorgestellt. Eine entsprechende gemeinsame Publikation mit der Stumpf-Gruppe steht kurz vor der Einreichung.

Für das Radioökologie Online-Modul ♣ROOM auf der Lehr- und Lernplattform Opal wurden für den bereits bestehenden virtuellen Laborrundgang durch das Radionuklidlabor an der TU Dresden (interaktive) Inhalte vorbereitet. Dabei standen vor allem Planung und Gestaltung kurzer Animationssequenzen zur Funktionsweise analytischer Methoden und Vorstellungsvideos der verschiedenen beteiligten Professuren im Fokus.

4. Geplante Weiterarbeiten

- Darstellung von Modellliganden und spektroskopische Studien der Ligand-Metallion-Wechselwirkungen in Lösung sowie Durchführung von Kristallisationsexperimenten

- Quantitative Untersuchung des Präzipitationsprozesses von Phosphoserin sowie Casein-basierten Peptiden durch *f*-Elemente wie Europium und Lanthan, einschließlich Uran mittels ICP-OES
- Titrations- und Präzipitationsexperimente zur Untersuchung der Wechselwirkung von phosphorylierten Aminosäuren, Peptiden aus Caseinen und Caseinen mit Metallionen (Ca^{2+} , Eu^{3+} , UO_2^{2+} , Nd^{3+})
- Umfangreiche Struktur- und Bindungscharakterisierung modifizierter Caseinmicellen
- Herstellung bioaktiver Materialien auf Basis modifizierter Caseine und Aminosäuren
- TRLFS Messungen zur Charakterisierung des Bindungsverhalten abgetrennter Molkenproteinassoziante
- Metallbindungsversuche und Sorptionsmessungen zwischen Molkenproteinisolat (WPI) bzw. fibrillären WPI Assoziaten und Eu^{3+} bzw. UO_2^{2+} .
- Festkörper- und Flüssigkeits-NMR-spektroskopische Untersuchungen an Caseinmicellen sowie isolierten Caseinen und kleinen Peptiden mit charakteristischen Caseinsequenzmotiven in Weiterführung der erfolgreichen Experimente an Phosphoserin als einfachstes Modellsystem
- ♣ROOM: zielgruppenspezifische Einordnung und Aufarbeitung von Lehrinhalten für das Online-Modul

5. Berichte, Veröffentlichungen

Publikation:

A. Aravind, K. Seliverstova, K.K.K. Kammerlander, T. Henle, E. Brunner; Processing α -Chitin into Stable Composite Materials for Heavy Metal Adsorption, *Int. J. Mol. Sci.* **2025**, 26(7), 3149; <https://doi.org/10.3390/ijms26073149>

Konferenzvorträge:

J.J. Weigand, FENABIUM II, Kernthemen 2025, 20.-21.05.2025, Dresden, Deutschland.

Konferenzposter:

J. Long, T. Schneider, K. Schwedtmann, M. Wenzel, J. J. Weigand; Phosphorylation of Amino Acids with $(\text{py})_2\text{PO}_2[\text{OTf}]$ and Their Interaction with *f*-Elements; 21st European Workshop on Pnictogen Chemistry, 19.-21.02.2025, Innsbruck, Österreich.

J. Kunigkeit, J. Kretzschmar, E. Brunner; Investigating the Binding of *f*-Elements with Phosphorylated Compounds in Nutritional Components Using NMR Spectroscopy, EUROMAR 2025, 06.-10. 07. 2025 Oulu, Finnland.

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Helmholtz-Zentrum Dresden – Rossendorf Institut für Ressourcenökologie		Förderkennzeichen: 02 NUK 077B
Vorhaben (Thema/Titel): 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		
Themenbereich des Fördervorhabens: Grundlagenforschung Energie 2020+ / Nukleare Sicherheits- und Entsorgungsforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2023 bis 31.03.2026	Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis 30.06.2025	
Gesamtkosten des Vorhabens: 779.944,00 EUR	Projektleitung: Prof. 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:

Die Vorbereitung des ROOM Moduls laufen weiter. Alle drei Doktorarbeiten liegen im Zeitplan. Frau Rosina Sophie Hussel (TU Dresden) hat im Zeitraum vom 24.3. bis 13.6. ihre Bachelorarbeit zum Thema „Synthese und Charakterisierung von Actinid-Polyporsäure-Komplexen“ am HZDR angefertigt.

Arbeitspaket 2:

Der Naturstoff Polyporsäure wurde aus Pilzen der Gattung *Hapalopilus rutilans* extrahiert und für die Synthese von Actinidkomplexen aufgereinigt.

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 wurden in einem Manuskript zusammengefasst, welches sich aktuell im Reviewverfahren befindet. 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 XAS-Untersuchungen der oktaedrischen $[AnCl_4(phthalimidin)_2]$ -Komplexe haben interessante Trends in der K-Kanten-Spektroskopie des gebundenen Cl hervorgebracht. Die Interpretation der Ergebnisse im Sinne der Bindungsanalyse ist zurzeit in Vorbereitung (s. auch AP5). Die magnetischen Daten aus der SQUID-Magnetometrie werden ebenfalls zurzeit ausgewertet. Ein Manuskript ist bereits in Vorbereitung. Die Daten können mit verwandten Komplexen des PyOH-Liganden verglichen werden.

Arbeitspaket 4:

In Zusammenarbeit mit den Projektpartnern an der TUD wurden die lumineszenzspektroskopischen Untersuchungen am HZDR zur Komplexierung von dreiwertigen f-Elementen mit Casein und dessen Mizellen auf das Actinid Cm(III) erweitert.

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, im Unterschied zum PyS-System. 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 $(phthl)PPh_2$ -Liganden laufen ebenfalls weiter, genauso wie die quantenchemischen Berechnungen zur Bindung phosphorylierter Aminosäuren (SerP) in Zusammenarbeit mit dem AK Brunner. Die im AP3 beschriebenen Cl-XAS-Spektren werden mit neuen Ansätzen quantenchemisch beschrieben um einen direkten Zusammenhang mit der elektronischen Situation im Molekül ableiten zu können.

Arbeitspaket 6:

Das vierte Projekttreffen hat am 28. März 2025 am HZDR stattgefunden.

4. Geplante Weiterarbeiten

Arbeitspaket 1:

Zurzeit werden Auslandsaufenthalte für Herrn Balas, Herrn Näder und Herrn Sawallisch geplant.

Arbeitspaket 2:

Bisher keine weiteren Ligandsynthesen geplant.

Arbeitspaket 3:

Die Arbeiten zur Koordination des mt-Liganden werden fortgesetzt. Ebenso die Arbeiten zu den phosphorylierten Phthalimidinen. Die Arbeiten zu den Komplexen des Typs $[\text{AnCl}_4(\text{phthalimidin})_2]$ werden finalisiert und zur Publikation vorbereitet. Weiterführend soll die Koordination von Actiniden in hohen Oxidationsstufen (+V/VI) mit den Schiff'schen Basen Pyren und Pyrophen untersucht werden. Eine Synthesestrategie wurde entwickelt und soll nun für yl-Kationen des U, Np, und Pu angewandt werden.

Arbeitspaket 4:

Die Untersuchungen zur Cm(III)-Komplexierung mit Protein-Bestandteilen der Milch werden fortgesetzt.

Arbeitspaket 5:

Berechnungen der paramagnetischen NMR Parameter für die synthetisierten Komplexe werden fortgesetzt. Es wird hier angestrebt über die NMR Zeitskala gemittelte Daten aus einer Kombination von Moleküldynamik mit Multireferenzberechnungen zu erhalten. Eine Methode zur Visualisierung möglicher Pfade für die Fermi-Kontakt- und Pseudo-Kontakt-Verschiebung soll entwickelt werden. In diesem Zusammenhang wird ein Auslandsaufenthalt von Herrn Näder geplant.

Arbeitspaket 6:

Das nächste Projekttreffen ist für den Herbst an der TU Dresden vorgesehen.

5. Berichte, VeröffentlichungenPublikationen in Zeitschriften mit peer review:

Johannes Balas, Christian Urbank, Peter Kaden, Michael Patzschke, Juliane März, Kristina Kvashnina, Moritz Schmidt, Thorsten Stumpf, and Robert Gericke, "Bonding trends in pyridine-2-thiolato complexes of tetravalent actinides", *Journal of the American Chemical Society*, under review.

Konferenzbeiträge:

Johannes Balas, Peter Kaden, Moritz Schmidt, Thorsten Stumpf, and Robert Gericke, „Investigation of bonding properties in a series of tetravalent actinide (Th – Pu) complexes with soft (N,S)-donor ligands“, 30th Rare Earth Research Conference, Argonne, IL, USA.

Till Erik Sawallisch, Dennis Grödler, Adrian Näder, Clara L. Silva, Peter Kaden, Michael Patzschke, Lucia Amidani, Kristina Kvashnina, Thorsten Stumpf, Moritz Schmidt, and Robert Gericke, „A Series of Octahedral-Coordinated Actinide Tetrachlorides (U–Pu): A Magnetic, X-Ray Spectroscopic, and Theoretical Study“, 30th Rare Earth Research Conference, Argonne, IL, USA.

Adrian Näder, Till Erik Sawallisch, Dennis Grödler, Robert Gericke, Moritz Schmidt, and Michael Patzschke, „Computational investigations of the electronic and magnetic structure of pseudo octahedral An(IV) chloro complexes with phthalimidine and 2-pyridone ligands“, 30th Rare Earth Research Conference, Argonne, IL, USA.

Abschlussarbeiten:

Rosina Sophie Hussel, „Synthese und Charakterisierung von Actinid-Polyporsäure-Komplexen“, TU Dresden, 13.06.2025

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Universität Leipzig, Ritterstr. 26, 04109 Leipzig		Förderkennzeichen: 02 NUK 077C
Vorhaben (Thema/Titel): 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		
Themenbereich des Fördervorhabens: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2023 bis 31.03.2026		Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis 30.06.2025
Gesamtkosten des Vorhabens: 517.053,00 EUR		Projektleitung: 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: Modelling

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, hat im Rahmen seiner Staatsexamensarbeit erste Arbeiten zum „ROOMS“-Projekt (gemeinsam mit TU Dresden, Linda Götzke, Prof. J. Weigand) durchgeführt. 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. Teile dieser Videoaufzeichnungen wurden in der Präsentation von Prof. Weigand auf der Tagung Kernthemen (20-21.5.25) in Dresden vorgestellt.

Qualifizierungsarbeiten: Im Berichtszeitraum wurden 1 Vertiefungsstudentin (Hanna Emmerich) und 2 Bachelorstudenten (Jonas Kämpf, Richard Thomschke) durch die im Projekt angestellten Doktoranden Lennart Günzel und André Busching betreut. Herr M.Sc. Josef Taut, Doktorand im FENABIUM-Projekt, hat seine Dissertation am 11.4.25 erfolgreich verteidigt. Herr M.Sc. Lennart Günzel hat seine Dissertation am 30.4.25 an der Fakultät für Chemie und Mineralogie, Universität Leipzig, eingereicht, und das Promotionsverfahren wurde am 12.5.25 eröffnet.

AP2: Literaturrecherchen wurden weiterhin durchgeführt. Die Synthese der Aminosäurefunktion-alisierte Calix[4]aren-Liganden wurde weitestgehend abgeschlossen.

AP3: Es konnten weitere Uranyl-Komplexe mit Aminosäure-funktionalisierten Calix[4]aren-Liganden hergestellt, isoliert, und charakterisiert werden. Herr Busching und Herr Günzel haben jeweils ein Poster auf der internationalen Tagung ISMSC 2025 in Kyoto vorgestellt. Somit konnten wir die im FENABIUM II-Projekt durchgeführten Arbeiten einem internationalen Publikum vorstellen. Hierdurch konnte ein weiterer wichtiger Meilenstein erreicht werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

Zurzeit arbeiten zwei Doktoranden (M.Sc. Lennart Günzel, M.Sc. André Busching) im FENABIUM II C - Projekt. Leider hat uns aber Herr Richard Schlädt, der seit 1.1.25 in Fenabium als „vierter“ neuer Doktorand angestellt war, am 30.6.25 auf eigenen Wunsch verlassen (Kündigung des Arbeitsvertrages). Herr Schlädt war anteilig mit 25 % E13 auf dem Fenabium-Projekt angestellt. Es ist abzusehen, dass bis Projektlaufzeitende schwierig Ersatz für Herrn Schlädt gefunden werden kann. Um diesen Ausfall zu kompensieren, und um alle geplanten Arbeiten erfolgreich durchführen zu können, muss eine kostenneutrale Verlängerung in 2026 durchgeführt werden. Wir planen dafür etwa 3-4 Monate ein (voraussichtlich 1.4.2026-30.6.26). Das ist auch mit der Projektleitung in Dresden (Prof. Weigand) besprochen worden. Geeignetes Personal (z.B. Herr Busching) stünde ab 1.4.26 zur Verfügung. Ein Antrag auf eine ebensolche kostenneutrale Verlängerung soll im September erstellt werden.

Ansonsten sollen insbesondere die koordinationschemischen Untersuchungen mit Uranyl- und Zirkonium(IV)-Ionen fortgeführt werden. Die Bindungsstudien an individuellen Caseinen und Caseinmicellen sollen in Kooperation mit dem AK Henle durchgeführt werden. Es sollen ferner einige Ergebnisse der bisher durchgeführten Arbeiten publiziert werden.

Es ist ein 3-wöchiger Forschungsaufenthalt von Andre Busching bei Dr. Michel Meyer in Dijon (Frankreich) geplant (Oktober 2025).

5. Berichte, Veröffentlichungen

Im Berichtszeitraum haben wir zwei Poster-Beiträge erstellt, die auf der internationalen Tagung ISMSC 2025, Kyoto, Japan vorgestellt wurden.

1. Lennart Günzel, Berthold Kersting,

Structural and Magnetic Characterization of Lanthanide Complexes for Applications in

Paramagnetic NMR Shift Tagging,
P1A_103, ISMSC 25.5-30.5.2025, Kyoto, Japan,

2. André Busching, Berthold Kersting,
Coordination Behaviour of Novel Salicylaldiminato Calix[4]arene Ligands towards
 UO_2^{2+}
P1A_45, ISMSC 25.5-30.5.2025, Kyoto, Japan,

69	
Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Forschungszentrum Jülich GmbH	Förderkennzeichen: 02 NUK 088A
Vorhaben (Thema/Titel): Verständnis von Struktur, Stabilität und Redox in Hochabbrandregionen von abgebrannten Mischoxid-Kernbrennstoffen (Transient)	
Themenbereich des Fördervorhabens: 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: 01.01.2025 bis 31.06.2025
Gesamtkosten des Vorhabens: 573.735,81 EUR	Projektleitung: Dr. Gabriel L. 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 e 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 tiefergeologischen Endlagers aufzuklären. Das Projekt ist ein Verbundprojekt zwischen der Forschungszentrum Jülich GmbH (FZJ), dem HZDR Dresden-Rossendorf (HZDR) und dem Belgischen Kernforschungszentrum (SCK-CEN).

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 haben sich die beiden Doktoranden von Transient, Herr Kevin Stuke und Herr Egor Iwaschko, verstärkt auf die experimentelle Synthese und Analyse konzentriert. Herr Iwaschko hat beim Projektpartner SCK sowohl an Modellsystemen als auch an direkten Untersuchungen von MOX-SNF gearbeitet (AP1/2). Herr Stuke hingegen hat seine Arbeit am FZJ fortgesetzt (AP1). Sowohl Herr Stuke als auch Herr Iwaschko haben ihre ersten Ergebnisse auf der „Journées des Actinides Conference“ in Annecy, Frankreich, vorgestellt. Weitere Experimente zur Untersuchung der Redoxzustände synthetisierter Modellmaterialien wurden am ESRF ROBL (HZDR-Partner) durchgeführt. Beide Doktoranden bereiten derzeit Manuskripte über ihre ersten Ergebnisse vor, und das Projekt hat auch eine Masterarbeit unterstützt (AP3).

4. Geplante Weiterarbeiten

In den nächsten 6 Monaten soll Herr Stuke sein verlängertes Praktikum am HZDR beginnen. Er wird auch weitere Experimente an der ESRF-ROBL-Beamline mit seinen eigenen Materialien und denen von Herrn Iwaschko durchführen (AP2/3). Herr Stuke Arbeit wird die Synthese von Plutoniummaterialien umfassen. Herr Iwaschko wird während der SCK-Stillegung ein kurzes Praktikum (1 Monat) beim FZJ absolvieren, bevor er zum SCK zurückkehrt (6 monaten), um sein Praktikum abzuschließen, einschließlich der Fertigstellung von Experimenten mit abgebrannten Brennelementen. Herr Iwaschko wird voraussichtlich an der Konferenz „Scientific Basis for Nuclear Waste Management“ in den USA teilnehmen, um seine Arbeit vorzustellen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine Veröffentlichungen aus dem Berichtszeitraum, aber 3 in Vorbereitung

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Helmholtz-Zentrum Dresden - Rossendorf e.V. Bautzner Landstraße 400, 01328 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 088B
Vorhaben (Thema/Titel): Verständnis von Struktur, Stabilität und Redox in Hochabbrandregionen von abgebrannten Mischoxid-Kernbrennstoffen (TRANSIENT), Teilprojekt B		
Themenbereich des Fördervorhabens: 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: 01.01.2025 bis 30.06.2025
Gesamtkosten des Vorhabens: 34.920,00 EUR		Projektleitung: 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: Doktorand Kevin Stuke hat Hochtemperatur-Röntgenbeugungsexperimente (HT-XRD) am FZJ-IFN2 durchgeführt, um die Stabilität von UO_2 -Nanopartikeln sowohl in ihrer reinen als auch in dotierter Form zu untersuchen. Die Ergebnisse zeigen eine deutliche Oxidation der Nanopartikel zu U_3O_8 mit steigender Temperatur. Dieser Phasenübergang wird von einer transienten amorphen Phase begleitet.

Darüber hinaus sind weitere Arbeiten zur Analyse mikrostruktureller Variationen von MOX-Materialien vorgesehen gewesen. Im Zentrum stand dabei die Untersuchung der Auswirkungen eines variablen Sauerstoffpotenzials zur Simulation von SNF-Bedingungen.

Zudem wurden Spaltprodukte wie Cäsium (Cs) und Iod (I) in die Materialien eingebracht, um zu verstehen, wie die Hochabbrandstruktur die Rückhaltung von Radionukliden beeinflusst, die für die Instant-Release-Fraction relevant sind. Die Redoxchemie der dotierten UO_2 -Nanopartikel sowie die lokale chemische Umgebung von Cs und I in den Materialien werden im Rahmen von Röntgenabsorptionsmessungen im Juli 2025 untersucht werden.

Zur Vorbereitung der geplanten Arbeiten an Mischoxid-Brennstoffen (MOX) mit Uran und Plutonium in der zweiten Jahreshälfte 2025 wurden CeO_2 -Nanopartikel in Anwesenheit und Abwesenheit dreiwertiger Ln-Spaltprodukte unter variablen Redoxbedingungen synthetisiert. Die Redoxchemie des Ceriums wird ebenfalls während der Beamtime im Juli 2025 analysiert. Diese Arbeit wird im Rahmen eines Forschungspraktikums durchgeführt.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1: Im Rahmen der kommenden Beamtime im Juli 2025 werden Röntgenabsorptionsspektroskopien an Cs- und I-dotierten UO_2 - sowie CeO_2 -Nanopartikeln durchgeführt, um Einblicke in die lokale chemische Umgebung und die Redoxzustände der Elemente unter simulierter Hochabbrandstruktur zu erhalten. Diese Experimente dienen der Validierung der Materialmodelle für die spätere MOX-Analyse.

Die Vorbereitung der MOX-Arbeiten mit Plutonium wird durch die Synthese von U,Ce-Nanopartikeln unter variablen Redoxbedingungen begleitet, um sicherzustellen, dass MOX-Materialien mit kontrollierter Nanopartikelstruktur und definierter Redoxchemie für die kommenden Untersuchungen mit Plutonium bereitgestellt werden können. Ein Strahlzeit-Antrag zur Untersuchung der Redoxchemie dieser Surrogatproben wird derzeit vorbereitet.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Gesellschaft für Reaktorsicherheit, (GRS) gGmbH, Schwertnergasse 1, 50667 Köln		Förderkennzeichen: 02 NUK 089A
Vorhaben (Thema/Titel): Verbundprojekt SPIEG3L: Räumlich aufgelöste Spektroskopien zur Identifizierung von Grenzflächenprozessen und Spezies 3-wertiger Lanthaniden und Actiniden, Teilprojekt A		
Themenbereich des Fördervorhabens: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgungsforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2024 bis 30.09.2027	Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis 30.06.2025	
Gesamtkosten des Vorhabens: 974.690,00 EUR	Projektleitung: 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: Weiterführung des Lehrauftrages an der TU Clausthal mit der Vorlesung zum Thema „Mobilisierung und Migration von Radionukliden im Untergrund“.
- AP 3: Es wurden erste Säulenversuche zur Migration von Eu in Quarz unter Sulfateinfluss erfolgreich durchgeführt. Die Handhabung des neuen Säulendesigns hat sich als zuverlässig in der Handhabung herausgestellt. Die Entwicklung des Versuchsaufbaus zum kontinuierlichen Monitoring von pH, Leifähigkeit, Br-Konzentration wurde abgeschlossen. Eine Lieferung der Geräte aus den USA wird im Spätsommer erwartet.
- AP 4: Es konnten Proben, die mit Harz vergossen wurden, geschliffen werden.
- AP 8: Das zweite Projekttreffen unter Anwesenheit des Projektträgers wurde erfolgreich in Dresden durchgeführt. Das Vorhaben wurde in einem Flash-Talk auf den KERNTHEMEN in Dresden im Mai 2025 vorgestellt. Weiterhin wurde ein Beitrag zur Migration Konferenz im September 2025 in New Orleans eingereicht und für ein Posterbeitrag angenommen. Es wurde ein Poster auf dem „Workshop on Thermodynamic modelling: Connecting Theory and application“ im Mai 2025 vorgestellt.
- AP 9: Es gab einen ersten Austausch zum Thema Wissenschaftskommunikation und eine mögliche Umsetzung im Rahmen des Vorhabens.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP 3/4: Aufbau des Monitoringsystems und damit verbunden erste Säulentitrationsversuche sowie Versuche mit Eu. Erste Ergebnisse inkl. der Versand von Proben an Partner ist für Oktober 2025 geplant.
- AP 6: Es wird angestrebt, erste Titrationsversuche modelltheoretisch mit mechanistischen Ansätzen auszuwerten.
- AP 8: Teilnahme an der Migration Konferenz im September. Durchführung des dritten Projekttreffens in Leipzig im November 2025.
- AP 9: Konkretisierung der Planungen zur Wissenschaftskommunikation.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Posterbeitrag:

- Britz S., Fricke J., Gabert V., Schäfer T., Brendler V., Fischer C., Schmidt M.: In-situ characterization of f-element retention under complex geochemical conditions in transport experiments, Workshop on thermodynamic modeling: Connecting Theory and Application – Tackling Challenges in Surface Complexation and Reactive Transport, poster presentation, GRS, Braunschweig, Mai 2025.

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e.V.	Förderkennzeichen: 02 NUK 089B
Vorhaben (Thema/Titel): Verbundprojekt SPIEG3L: Räumlich aufgelöste Spektroskopien zur Identifizierung von Grenzflächenprozessen und Spezies 3-wertiger Lanthaniden und Actiniden, Teilprojekt B	
Themenbereich des Fördervorhabens: Nukleare Sicherheits- und Entsorgungsforschung im 7. Energieforschungsprogramm "Innovationen für die Energiewende"	
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2024 bis 30.09.2027	Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis 30.06.2025
Gesamtkosten des Vorhabens: 505.389,00 EUR	Projektleitung: Dr. Harald Foerstendorf

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 von RN bzw. endlagerrelevanten Analoga, jeweils in Abhängigkeit vom geochemischen Milieu. Der Kompetenzerhalt und die Wissensweitergabe sind ebenfalls zentrale Aspekte des Vorhabens.

Methodisch orientiert das Vorhaben stark auf neueste Entwicklungen auf dem Gebiet der korrelativen Spektroskopie. In einer mehrstufigen Herangehensweise soll eine direkte Kopplung von konventionellen optischen Methoden (z.B. Lumineszenzspektroskopie) mit Methoden zur räumlichen Auflösung (2D via Mikroskopien und 3D via Tomographien) entwickelt und umgesetzt werden.

Die Bestimmung von Sorptions- und Transportprozessen unter variierenden, naturnahen geochemischen Bedingungen steht im Vordergrund (siehe Kapitel 5, AP-Beschreibung, für Details). In einem ersten Schritt soll die Speziation von Eu(III) direkt im Migrationsexperiment ermittelt werden. Eine Erweiterung auf andere fluoreszierende Ionen wie z.B. Am(III) und Cm(III) ist nachfolgend geplant. Aus der Bündelung aller Ergebnisse können bevorzugte Mineraloberflächen, Sorptions- und Mobilisationsprozesse in komplexen geochemischen Systemen lokalisiert und identifiziert werden.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Das HZDR ist laut der zugrundeliegenden Verbundskizze an fünf der acht Arbeitspaketen (AP 2–6) beteiligt:

AP 2 adressiert die Bewertung der wichtigsten Fachliteratur und die Identifizierung von Wissenslücken bzgl. Thermodynamik, Spektroskopie und chemischen Mikroskopie von dreiwertigen Lanthaniden und Aktiniden (insbesondere Eu, Cm und Am(III)) in naturnahen mineralischen Systemen unter besonderer Berücksichtigung von Lösungs- und Oberflächenkomplexen, Sekundärphasenbildung und Mikroporosität.

AP 3 definiert in Anlehnung an AP 2 die geochemischen Randbedingungen für Säulenversuche zur ersten Charakterisierung des Rückhaltevermögens der Mineralphasen. Untersuchungen am HZDR konzentrieren sich dabei auf die Charakterisierungen der Gesamtsäule mittels μ CT, GeoPET oder HTO-Tracerversuchen (HZDR), ebenso ggf. durch Säulenscanner.

AP 4 widmet sich zuerst der Probenpräparation aus den Säulenversuchen für die nachfolgenden Untersuchungen der An/Ln(III)-Speziation mittels orts aufgelöster (mikroskopischer), laserspektroskopischer Methoden entlang der Säule. Eine weitere Verifikation der örtlichen Verteilung erfolgt durch Autoradiographie.

Im AP 5 soll seitens des HZDR eruiert werden, inwieweit Tiefenprofile mittels LIBS und/oder RBS zusätzliche relevante Ergebnisse generiert werden können.

Das AP 6 sammelt aus den Ergebnissen aller Experimente entsprechende Speziessets, Reaktionspfade und thermodynamische Daten ab, welche direkt in Fit-Routinen zur Erhebung von Sorptionsdaten mit verschiedenen mechanistischen Oberflächenkomplexmodellen eingehen. Diese Parameter werden in die mineralspezifische Sorptionsdatenbasis RES3T eingepflegt und somit international zur Verfügung gestellt.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP 2 und 3: Aufgrund der Literaturrecherche wurde als das hinsichtlich des Retentionsverhalten gegenüber dreiwertigen Lanthaniden und Aktiniden bislang kaum untersuchte Mineral Albit ($\text{Na}[\text{AlSi}_3\text{O}_8]$) für erste Batch Experimente gewählt. Die Sorptionskurven für Eu^{3+} und Nd^{3+} konnten über einen großen pH Bereich (pH 3–9) bei zwei verschiedenen Ionenstärken (0,15 M und 0,01 M NaCl) unter atmosphärischen Bedingungen aufgenommen werden.

Die erhaltenen Sorptionskurven zeigten für beide Lanthanide ein ähnliches Sorptionsverhalten der Lanthanide. In Abhängigkeit vom pH wurde eine Zunahme der Sorption ab $\sim$ pH 4 (< 20%) bis pH 7 (> 90%) beobachtet. Der vernachlässigbare Einfluss der Ionenstärke auf das Sorptionsverhalten beider Lanthanide lässt auf Chemisorption als dominanter Bindungsmodus an Albit schließen.

Erste lumineszenzspektroskopische Untersuchungen zeigten, dass das Sorptionssystem Eu(III)/Albit hinreichend große Signale liefert. So können in Zukunft eingehende spektroskopische Experimente zur Identifizierung von Oberflächenspezies des Eu(III) an Albit durchgeführt werden.

Im Berichtszeitraum wurden von der Arbeitsgruppe Reaktiver Transport experimentell und analytisch die folgenden Arbeiten ausgeführt: Charakterisierung von Muskovitproben (Einkristallplättchen: 150 mm $\times$ 150 mm) für die Sorptionsexperimente mittels XRD, XPS und ICP-OES. Durchführung weiterer Anlösungsexperimente an Muskovitproben für die Herstellung modifizierter Topographien, basierend auf den Topographie-Resultaten des letzten Berichtszeitraums. Auswertung der Analyse der resultierenden Mikrotopographien mit VSI-Analytik.

AP4: Durchführung von Sorptionsexperimenten an modifizierten Topographien und quantitative Analyse der Sorptionsvorgänge mittels Autoradiographie. Auswertung der Analyse des Einflusses des pH-Wertes auf die Sorption.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP3: Die Batch-Sorptionsreihen werden mit dem Element Lu(III) ergänzt, so dass jeweils Sorptionsdaten von Vertretern vom Beginn, der Mitte und vom Ende der Lanthanidenreihe vorliegen.

Selektive Sorptionsdaten werden unter Inertgasbedingungen erhoben, um den Einfluss von CO₂(g) auf die Oberflächenspeziation der Lanthanide an Albit zu eruieren.

Laserspektroskopische Daten von Eu(III) an Albit sollen umfänglich aufgenommen werden, um die Oberflächenspeziation des Eu(III) an Albit auf molekularer Ebene zu bestimmen.

Eine Ausweitung der Arbeiten der Sorptionsexperimente mit den oben erwähnten Lanthaniden auf das dreiwertige Aktinid Cm(III) ist geplant.

Seitens der Arbeitsgruppe Reaktiver Transport sind folgende Arbeiten geplant: Durchführung von AFM-Messungen an den modifizierten Muskovitoberflächen. Durchführung von TRLFS-Messungen als Ergänzung der Analysen zur Sorptionseffizienz. Einbettung der erhaltenen Ergebnisse in die Literatur in Form eines Manuskriptes.

AP4: Durchführung und Auswertung von Sorptionsexperimenten mit den Lanthaniden Nd und Lu. Vorbereitung von weiterführenden Experimenten mit Muskovit in komplexen Matrices für die Analyse mit Positronen-Emissions-Tomografie (PET).

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Friedrich-Schiller-Universität Jena		Förderkennzeichen: 02 NUK 089C
Vorhaben (Thema/Titel): 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)		
Themenbereich des Fördervorhabens: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgungsforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2024 bis 30.09.2027		Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis 30.06.2025
Gesamtkosten des Vorhabens: 302.379,00 EUR		Projektleitung: 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:** Teilnahme an Konferenz KERNthemen in Dresden vom 20.05-21.05 zum Austausch über aktuellen Wissenstand und Networking, Projekttreffen vom 03.06-04.06 in Dresden zur Vorstellung aller bisherigen Arbeits-Fortschritte und Koordination der weiteren Arbeiten.
- **AP 2:** Abschluss zur Bewertung der Fachliteratur für Literaturreview: Aktueller Stand der Wissenschaft für LA-ICP-MS-Messungen von geologischen Proben, Matrix- und Fraktionierungseffekte beim Transport und innerhalb der ICP-MS, Recherche zu Laser-Materie-Interaktionen, Ablationsmechanismen und Partikelformation, Kalibrationsmethoden für LA-ICP-MS, Aktueller Stand der Wissenschaft in Anwendungen von LA-ICP-MS für Bulkanalysen, Geochronologie, Fluidinklusionsanalyse, Depth Profiling und Imagingtechniken.
- **AP 4:** Probenpräparation & Spektroskopie: ATR-FT-IR-Analyse von Quarzsand für Sorptionsexperiment und hochreinem Quarzsandes als Vergleichsmaterial, Untersuchung und 3D-Mapping von in Epoxidharz eingebetteten Quarz- und Muskovitproben mittels optischer Mikroskopie.

4. Geplante Weiterarbeiten

- **AP1:** Arbeitstreffen in Leipzig vom 20.11-21.11.2025, Teilnahme am Environmental Interfaces Symposium in Jena vom 07.10-08.10.2025
- **AP2:** Geplantes Einreichen eines Literaturreviews zum aktuellen Stand der Wissenschaften von LA-ICP-MS zu Fraktionierung, Kalibration und Analyse geologischer Proben.
- **AP4:** Batch-Sorptionsexperiment für Eu-Sorption an Quarzsand, Methodenentwicklung für Fixierung von Einzelkörnern, Präablation des Harzes und Depth Profiling mittels LA-ICP-MS, Charakterisierung der Oberfläche des Quarzsandes mittels XRM (μ CT), TRLFS-Messungen für Eu-Sorption an verschiedenen Mineralphasen

5. Berichte, Veröffentlichungen

- Keine

2.3 Strahlenforschung

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Universitätsklinikum Essen Institut für Medizinische Strahlenbiologie		Förderkennzeichen: 02 NUK 054B
Vorhaben (Thema/Titel): Verbundprojekt VERCHROMT II: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung II, Teilprojekt B		
Themenbereich des Fördervorhabens: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2020 bis 30.06.2025		Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis 30.06.2025
Gesamtkosten des Vorhabens: 913.833,00 EUR		Projektleitung: 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-Kontrollpunktes. 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 2025 war geplant, das Projekt abzuschließen und die letzten bestätigenden Experimente durchzuführen. Im Mittelpunkt stand dabei die zellzyklus-spezifische Analyse von durch Strahlung induzierten γ H2AX-Foci nach Hemmung der alternativen End-Joining- (alt-EJ) und Single-Strand-Annealing (SSA). Dies erfolgte über die chemische Inhibition von PARP1/2, Pol θ und Rad52 mit spezifischen Inhibitoren.

In den bereits zuvor berichteten unbehandelten Kontrollzellen zeigte sich, dass die Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen (DSBs) in G₁- und S-Phase unbeeinträchtigt bleibt. Ein signifikanter Reparaturdefekt trat nur in der G₂-Phase nach Knockdown der Kondensine (I + II) auf. Ebenso war der Defekt in der Endresektion von DSBs (RPA70-Foci) sowie in der homologen Rekombination (HR; Rad51-Foci) spezifisch für G₂-Phasen-Zellen, da bestrahlte S-Phasen-Zellen vergleichbare Foci-Kinetiken wie die Kontrollzellen zeigten. Wichtig ist, dass die Hemmung von alt-EJ oder SSA keine zusätzlichen Effekte auf die DNA-Schadensantwort erkennen ließ.

Die Ergebnisse wurden in einer Publikation unter dem Titel „Chromatin Organization by Condensins coordinates the DNA Damage Response with Homologous Recombination Repair“ zusammengefasst und bei Nucleic Acids Research eingereicht, wo sich der Artikel derzeit im Begutachtungsverfahren befindet.

Durch die kostenneutrale Verlängerung des Projekts bis Juni 2025 konnten die noch ausstehenden Experimente abgeschlossen und die Resultate zur Veröffentlichung gebracht werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

Das Projekt wurde am 30. Juni 2025 offiziell abgeschlossen.

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

.

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Klinikum rechts der Isar der TU München		Förderkennzeichen: 02 NUK 064A
Vorhaben (Thema/Titel): Verbundprojekt Radio-EC-2: Kompensation strahleninduzierter Inflammation an der Mikro-Vaskulatur durch inflammationshemmende Substanzen, Teilprojekt A		
Themenbereich des Fördervorhabens: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.02.2021 bis 31.07.2025		Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis 30.06.2025
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.182.531,00 EUR		Projektleitung: Prof. Gabriele Multhoff

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

In diesem Verbundprojekt sollen akute und chronische, lokale und aboskopale Strahlenschäden an der Mikrovaskulatur aus gesunden und malignen Geweben systematisch untersucht werden und mit Effekten auf das Immunsystem (Dr. Ali Bashiri, Prof. Gabriele Niedermann) korreliert werden. Im vorliegenden Teilprojekt sollen primäre Endothelzellen aus dem Herzen, Gehirn und Tumor (Glioblastom) nach Bestrahlung (Einzeldosen: 0, 8, 16 Gy (Prof. Gabriele Multhoff, fraktionierte Dosen: 0, 4x2, 8x2 Gy, Prof. Gabriele Niedermann) 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 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 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. Gerhard Rammes, Markus 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, die Mikrovaskulatur von Normalgeweben 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 die Mikrovaskulatur nach unterschiedlichen Strahlendosen (Einzeldosis, fraktionierte Dosen) *in vitro*.

AP2: Vergleichende Analysen der Strahlensensitivität von isolierten primären Endothelzellen 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 primären Endothelzellen (Glioblastom, Herz, Gehirn) sowie Tumorzellen nach Bestrahlung vor und nach Fenofibrat- bzw. Cannabidiol-Behandlung *in vivo*.

AP4: Phänotypische Charakterisierung der Proteinexpression primärer Endothelzellen 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, BEND2) 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).

Abgeschlossen.

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. Die von uns erhobenen *in vivo* Daten besitzen eine große Bedeutung in Hinblick auf die Behandlungssequenz und -dauer von ionisierenden Strahlen bei Patienten. Es zeigte sich, dass proliferierende (Tumor) ECs eine höhere Strahlensensibilität aufweisen als nicht-proliferierende (Normal) ECs. Es wurde eine Methode entwickelt, welche die Isolation von primären ECs aus Lunge und Herz in hoher Reinheit erlaubt. Die Ergebnisse einer CBD/Strahlen-Behandlung wurde vergleichend in primären ECs und einer Hirn Endothelioma Zelllinie (BEND2) durchgeführt. Im Gegensatz zu primären ECs und H5V Zellen gehen BEND2 Zellen nach kombinierter Behandlung in einen G2-arrest, die ROS-Produktion wird durch CBD nicht inhibiert und N-Acetyl Cystein (NAC) kann den CBD-Effekt im klonogenen Überlebenstest nicht hemmen. Aufgrund der genannten Unterschiede zu primären ECs wurden BEND2 Zellen nicht mehr weitergehend untersucht, sondern nur noch primäre ECs verwendet. **Abgeschlossen.**

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. Autophagie in Tumorzellen wird über das Tumorsuppressorgen p53 und dem anti-Apoptose Molekül Hsp70 reguliert ist (Fei Wang). Es zeigten sich relevante Unterschiede in den Effekten einer CBD Behandlung in Tumorzellen und ECs (Lisa Bauer). Tumorzellen reagieren sensibler auf eine CBD Behandlung im Vergleich zu ECs aus Normalgeweben.

Abgeschlossen.

Ad AP4: Phänotypische Charakterisierung inflammatorischer Effekte nach FFB/CBD Behandlung: Eine Bestrahlung führt bei primären ECs zu einer chronischen Erhöhung von klassischen Inflamationsparametern (CD146, CD144, CD106, CD54), Stressproteinen (Hsp70) und Fettmetabolismusmarkern 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-Signals) 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 vermittelt. 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, Inflamationsmarker-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 Inflamations-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-Signals) aufweisen als unbehandelte bestrahlte Mäuse. 10 Wochen nach Bestrahlung wurde bei CBD Behandlung eine geringere Anzahl von inflammatorischen Immunzellen (Makrophagen) im Herzen festgestellt, die einen maßgeblichen Beitrag zu einer strahleninduzierten chronischen Inflammation und Fibrose leisten. 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 Inflamationsmarker ICAM-1, ICAM-2 und MCAM im Vergleich zur unbehandelten Bestrahlungsgruppe. Diese Daten verdeutlichen, dass eine CBD Gabe bereits 2 Wochen vor Start einer Strahlentherapie erfolgen muss, um eine protektive Wirkung zu entfalten. **Abgeschlossen.**

Ad AP5: Tube Formation unter Fluss, Lymphozytenadhäsion nach Behandlung mit CBD und Bestrahlung: Mit Hilfe des IBIDI Flusssysteme wurde der Einfluss von CBD auf die Adhäsion von Lymphozyten an bestrahlte primäre ECs unter Fluss analysiert (Lisa Bauer). In einem *ex vivo* Flusssystem zeigte sich, dass eine CBD Gabe (2 Wochen vor Bestrahlung) bei Mäusen die Adhäsion von aktivierten autologen Lymphozyten an frisch isolierte, primäre Lungen-ECs 10 Wochen nach Bestrahlung verringern kann. Dieser Befund weist darauf hin, dass eine CBD Behandlung vor Bestrahlung (16 Gy) chronische Langzeitschäden an Normalgeweben

(Leukozyten-Adhäsion an die Mikrovaskulatur) vermindern kann (Lisa Bauer). **Abgeschlossen.**

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.

Der Wirkmechanismus von CBD auf Tumorzellen konnte von Frau Fei Wang als Chaperon-abhängige Autophagie charakterisiert werden (siehe AP3). Bezüglich FFB, welches keine protektive Wirkung auf Normalgewebs-EC hat, konnte in Kombination mit Strahlentherapie eine strahlen-sensitivierende, anti-tumorale Wirkung beobachtet werden, welche stark vom Lipidstoffwechsel der Tumorzellen abhängt. Bei Glioblastomzellen (LN18) mit hohen GPAT4 Gehalten, welche die Synthese von großen Lipid Droplets fördert führt eine FFB Behandlung zu einer Strahlenresistenz, wohingegen sich Glioblastomzellen (U87, GL261) mit hohen DGAT1 Gehalten und kleinen Lipid Droplets durch FFB strahlensensitiveren lassen. Es zeigte sich, dass die Anwesenheit von großen Lipid Droplets in Tumorzellen Strahlenresistenz vermitteln. Eine Modifizierung in der Darreichungsform der lipophilen Substanz FFB (Verpackung in artifiziellen Lipidvesikel) führte dazu, dass FFB eine Strahlen-sensitivierende Wirkung in Tumorzellen mit großen Lipid Droplets entfaltet. FFB das in Lipidvesikeln verpackt ist, wird präferentiell in Lysosomen aufgenommen, die nach Strahlentherapie platzen und somit Tumorzellnekrose induzieren. Der Wirkmechanismus von freiem und verpacktem FFB wurden von Frau Bayan Alkotub (Projekt B) und Lisa Bauer gemeinsam erarbeitet. **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. Aus diesem Grund wurden die Arbeiten mit Fenofibrat eingestellt. Des Weiteren konnte Markus Ballmann erstmals zeigen, dass in der Tumor-tragenden Hemisphäre (Glioblastom-Maus Model, GL261) die synaptische Plastizität ebenfalls negativ beeinflusst ist. 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, d.h. der anti-tumorale Effekt der Strahlen wurde durch CBD nicht negativ beeinflusst. In weiteren Versuchsreihen konnte gezeigt werden, dass CBD eine kompensatorische Wirkung gegen Strahlenschäden in Normalgeweben besitzt welche durch eine protektive Wirkung von CBD auf Endothelzellen nicht aber durch eine verbesserte Reparaturkapazität erklärt werden konnte. **Abgeschlossen.**

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. **Abgeschlossen.**

Ad AP9: Astrozyten-abhängige Synapseneliminierung: Die Astrozyten-abhängigen Synapseneliminierung, welche für LTP-Defekte verantwortlich gemacht wird, konnte durch eine kontinuierliche CBD Behandlung der Mäuse ebenfalls vermindert werden. Dies bedeutet, dass CBD auf die Astrozytenvitalität ebenfalls eine protektive Wirkung ausübt. **Abgeschlossen.**

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 im Gehirn, 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. **Abgeschlossen.**

4. Geplante Weiterarbeiten

Alle Arbeitspakete unter Punkt 3 konnten zu einem erfolgreichen Abschluss gebracht werden. Die zuletzt erhobenen Daten zur protektiven Wirkung von CBD auf das murine Herz wurden in dem Journal Radiation publiziert. Zusätzliche Daten zu den Effekten von CBD auf das Gehirn werden derzeit in weiteren Publikationen zusammengefasst.

5. Berichte, Veröffentlichungen

1. Alkotub B, Bauer L, Bashiri Dezfouli A, Hachani K, Ntziachristos V, Multhoff G, Hasanzadeh Kafshgari M. Radiosensitizing capacity of fenofibrate in glioblastoma cells depends on lipid metabolism. Redox Biology 79: 103452, doi: 10.1016/j.redox.2024.103452, 2025.

2. Bauer L, Alkotub B, Ballmann M, Hachani K, Jin M, Hasanzadeh Kafshgari M, Rammes G, Pockley AG, Multhoff G. Cannabidiol mediates beneficial effects on the microvasculature of murine hearts with regard to irradiation-induced inflammation and early signs of fibrosis. Radiation 5(17), <https://doi.org/10.1039/r5ra00017a>, 2025.

3. Hachani K, Yazdi M, Carcopino C, Moghadam Khademi F, Smith MD, Trill A, Trefny M, Hasanzadeh Kafshgari M, Gaballa A, Alkotub B, Altomonte J, Pockley AG, Wagner E, Wollenberg B, Kobold S, Multhoff G, Bashiri Dezfouli A. Development of CAR NK cell lines selectively targeting cancer cells expressing membrane Hsp70. 2025, submitted.

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Helmholtz Zentrum München		Förderkennzeichen: 02 NUK 064B
Vorhaben (Thema/Titel): Verbundprojekt Radio-EC-2: Kompensation strahleninduzierter Inflammation an der Mikrovasculatur durch inflammationshemmende Substanzen, Teilprojekt B		
Themenbereich des Fördervorhabens: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.02.2021 bis 31.07.2025	Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis 30.06.2025	
Gesamtkosten des Vorhabens: 668.125,47 EUR	Projektleitung: 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 Mikrovasculatur 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 freiem Fenofibrat (FFB) und verkapseltem FFB (Lipidvesikeln) auf ihre Fähigkeit getestet, verschiedene Glioblastomzelllinien in vitro für Strahlentherapie zu sensibilisieren. Wir konnten zeigen, dass die strahlensensibilisierende Wirkung von FFB vom Lipidstoffwechsel der Glioblastomzellen abhängt. Glioblastomzellen mit kleinen Lipidtröpfchen konnten durch das freie Medikament FFB strahlensensibilisiert werden, während Glioblastomzellen mit großen Lipidtröpfchen nur durch verkapseltes FFB strahlensensibilisiert werden konnten, das über einen anderen Weg als das freie Medikament aufgenommen wird. In vivo konnte das Tumorwachstum durch Strahlentherapie deutlich reduziert werden, wenn Mäuse vor der Strahlentherapie mit FFB behandelt wurden. Immunhistochemische Färbungen zeigten Unterschiede in mehreren mit Strahlenreaktionen assoziierten Markern wie Hypoxie, Vaskularisierung und Entzündung durch die FFB-Behandlung. Die vorläufigen Ergebnisse zeigten deutlich, dass FFB die Tumorreaktion auf ionisierende Strahlung verändert.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im abschließenden Monat des Vorhabens, werden die Daten weiter ausgewertet und die Ergebnisse für Publikationen und für Vorträge auf Fachtagungen aufbereitet.

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
6. Bauer, L.; Alkotub, B.; Ballmann, M.; Hachani, K.; Jin, M.; Hasanzadeh Kafshgari, M.; Rammes, G.; Pockley, A.G.; Multhoff, G. (2025) Cannabidiol Mediates Beneficial Effects on the Microvasculature of Murine Hearts with Regard to Irradiation-Induced Inflammation and Early Signs of Fibrosis. *Radiation* 2025, 5, 17. <https://doi.org/10.3390/radiation5020017>

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Universitätsklinikum der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg Klinik für Strahlenheilkunde, Robert-Koch-Str. 3, 79106 Freiburg		Förderkennzeichen: 02 NUK 064C
Vorhaben (Thema/Titel): Verbundprojekt Radio-EC-2: Kompensation strahleninduzierter Inflammation an der Mikrovaskulatur durch inflammationshemmende Substanzen, Teilprojekt C		
Themenbereich des Fördervorhabens: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.02.2021 bis 31.07.2025	Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis 30.06.2025	
Gesamtkosten des Vorhabens: 806.321,81 EUR	Projektleitung: 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 ersten Halbjahr 2025 haben wir mechanistische Untersuchungen zu den metabolischen Veränderungen (Glykolyse und Fettsäurestoffwechsel) in Tumorzellen, tumorspezifischen T-Zellen und Endothelzellen aus bestrahlten Tumoren nach Behandlung von tumortragenden Mäusen mit Tumorbestrahlung, Immuncheckpointblockade +/- dem PPAR alpha-Agonisten Fenofibrat abgeschlossen. Ein Schwerpunkt lag dabei auf Einzelzellanalysen mittels scRNAseq und hochdimensionalen spektraldurchflußzytometrischen Analysen. Zusätzlich wurden Validierungsexperimente zum molekularen Mechanismus in tumortragenden Mäusen durchgeführt. Dadurch wurden neue Erkenntnisse zur Bedeutung des Metabolismus sowie des cGAS/STING- und des PPAR-alpha Weges erhalten. Im Februar 2025 führten wir ein Treffen mit den Münchener Kooperationspartnern zum Datenaustausch durch.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im Juli 2025 werden wir das Projekt abschließen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Vortrag Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO). 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 *Strahlenther Onkol* (2025) (Suppl 1) 201: S1–S215

Xi Rao. Akzeptierter Abstract. Comparison of Two Triple Therapy Regimens Involving RT and Anti-PD-1 in Tumor-Bearing Mice. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biologische Strahlenforschung (DeGBS), Young Scientists Symposium. München 2025.

Vortrag Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO). 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. *Strahlenther Onkol* (2025) (Suppl 1) 201: S1–S215

Meidan Wang. Akzeptierter Abstract. Adding a PPAR α agonist enhances T cell-mediated effects of RT in combination with anti-PD-1. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biologische Strahlenforschung (DeGBS), Young Scientists Symposium. München 2025.

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Bundesamt für Strahlenschutz (BfS)	Förderkennzeichen: 02 NUK 065AX
Vorhaben (Thema/Titel): Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik –Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt AX	
Themenbereich des Fördervorhabens: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung	
Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2023 bis 30.09.2025	Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis 30.06.2025
Gesamtkosten des Vorhabens: 372.588,00 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

Im AP1.1 wurde das Inhalationsmodell für ^{225}Ac und alle Folgeprodukte, basierend auf Modellparametern nach ICRP fertig gestellt und Zeit-Aktivitäts-Kurven für verschiedene Organe und Gewebe daraus generiert. Zudem wurde ein pharmakokinetisches Modell für ^{177}Lu -PSMA für Patienten erstellt. Unter der Annahme, dass sich ^{225}Ac -PSMA biokinetisch wie ^{177}Lu -PSMA verhält, sind die Ergebnisse übertragbar. Für die Folgeprodukte des Actiniums wird davon ausgegangen, dass sie sich nach dem starken physikalischen Alpha-Rückstoß-Effekt frei im Körper der Patienten bewegen und somit die biokinetischen Modelle nach ICRP ohne die Konjugation mit PSMA angewendet werden können. Insgesamt wurden Atemluftproben von fünf Patienten (1x ^{225}Ac -/ ^{177}Lu -Tandem-Therapie, 1x $^{223}\text{RaCl}_2$ und 3x ^{225}Ac -PSMA-Therapie) an der LMU und der Charité genommen und gammaspektrometrisch die Aktivitäten der Folgeprodukte vom ^{225}Ac und ^{223}Ra sowie das ^{177}Lu gemessen. Die Konzentrationen vom ^{225}Ac in der Atemluft sind zu gering, um die Nachweisgrenzen der Messmethode zu erreichen. Bei den ^{223}Ra -Messungen ist lediglich das Radionuklid ^{211}Bi nachweisbar als Folgeprodukt des gasförmigen ^{219}Rn , das von den Patienten exhaliiert wird. Allerdings hat sich gezeigt, dass innerhalb etwa 1 h nach Injektion die Messungen abgeschlossen sein sollten, da sonst auf Grund der Kurzlebigkeit der Radionuklide keine messbaren Konzentrationen mehr zu erwarten sind. Bei dem Patienten der Tandem-Therapie konnten geringe Konzentrationen von ^{177}Lu im Bq-Bereich in der Atemluft gefunden werden. Es wird davon ausgegangen, dass es sich dabei um kleinste Speicheltröpfchen handelt, die sich in den Atemluftbeuteln absetzen. Der Frage wird weiter nachgegangen. Im AP3 wurde das Manuskript zur Exhalationsmodellierung des ^{219}Rn -Gases und seiner Folgeprodukte während der Behandlung mit $^{223}\text{RaCl}_2$ fertiggestellt. Verschiedene Dosimetrie-Methoden zur ^{219}Rn -Gas und dessen Folgeprodukte für Beschäftigte und Pflegekräfte wurden untersucht und verglichen. Schließlich wurde eine eigene Methode zur Dosimetrie von ^{219}Rn -Gas und Folgeprodukten hergeleitet, die Korrekturen im Zusammenhang mit dem Raumluftwechsel berücksichtigt. Diese Dosisberechnung wurde in das Manuskript integriert, das zur Publikation in *Radiation and Environmental Biophysics* eingereicht wird. Die Qualitätssicherung der in SAAM II implementierten Inhalationsmodelle von ^{219}Rn -Gas und seiner in der Luft produzierten Folgeprodukte wurde fertiggestellt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Arbeiten werden entsprechend der Arbeitspaketbeschreibungen zu Ende gebracht und der Abschlussbericht sowie weitere Publikationen werden geschrieben.

Die Atemluftmessungen von Patienten in den Kliniken werden fortgesetzt, wann immer Patienten verfügbar sind. Es sollen noch ^{177}Lu -PSMA-Patienten akquiriert werden. Die Ergebnisse der Messungen gehen, sofern möglich, als Input-Parameter in die biokinetischen Modelle ein, um die Strahlenexposition des Klinikpersonals abzuschätzen.

Im AP3 wird das 2. Manuskript zur Dosiskoeffizienten 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., die Zeit-Aktivitäts-Kurven, die zeitintegrierte Aktivitätskoeffizienten und die Energiedosen für ^{177}Lu -PSMA-I&T absorbiert in Knochen- und Lymphknotenmetastasen, werden ermittelt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Li, W.B., Kupitz D., Spielmann, V., Kamp, A., Katzdobler, L., Giussani, A., Kreißl, M., Großer, O.S. (2025). "Patientenspezifische pharmakokinetische Modelle in der Radioliganden-therapie mit [^{177}Lu]Lu-PSMA-617". Vortrag, 63. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin. 2. - 5. April 2025, Congress Centrum Bremen.

Katzdobler, L. (2025). „Effektive Dosis für die Inhalation von ^{219}Rn -Gas und Folgeprodukten“. Vortrag am MB3 Meeting BfS, 12. März 2025, Oberschleißheim.

Li, W.B. (2025). "Applying ^{177}Lu -PSMA model as ^{225}Ac -PSMA model". Vortrag am AlphaMet Konsortium Meeting, 01.07.2025, Leuven.

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Technische Universität Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 069
Vorhaben (Thema/Titel): Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen nach niedrigen Strahlendosen: Mechanismus und zelluläre Auswirkungen (Akronym: LowRad)		
Themenbereich des Fördervorhabens: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2022 bis 30.06.2026	Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis 30.06.2025	
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.

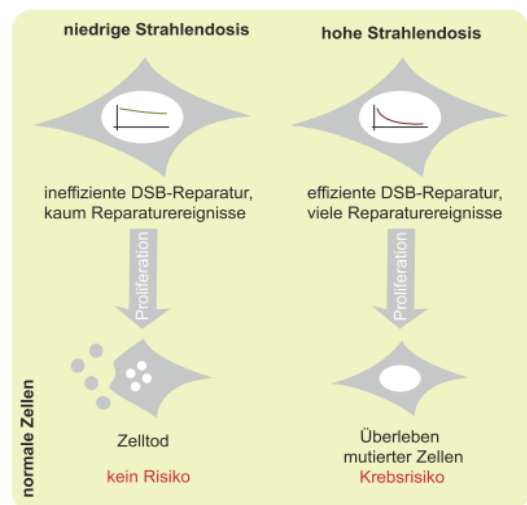


Abb. 1: Graphische Darstellung der Arbeitshypothese im Projekt LowRad

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 Screeningansätze 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 PRDX1 mit DNA-PKcs durch gezielte Mutationen von PRDX1 in HEK-Zellen näher charakterisiert. Es gelang auch, γH2AX-Foci in HEK-Zellen für funktionale Analysen zu quantifizieren und so (1) die eingeschränkte Reparatur nach niedrigen Dosen, (2) deren Korrelation mit der Inaktivität von DNA-PK sowie (3) die Modulation durch PRDX1-Depletion nachzuweisen. Aktuell werden neue Zelllinien mit PRDX1-Varianten hergestellt, um die Interaktionsstudien zu konsolidieren bzw. funktional zu ergänzen. Mit dem Ziel enzymatisch erzeugte DSBs zu untersuchen, die im Gegensatz zur Strahlung ganz ohne ROS-Entstehung induziert werden, wurde in TP2 eine neue Zelllinie (82-6 hTERT) mit stabiler Cas9-Expression hergestellt. Diese wurde hinsichtlich ihres DSB-Levels charakterisiert und die Transfektion mit sgRNA optimiert. Erste Ergebnisse zeigen, dass die DNA-PKcs durch Cas9-induzierte DSBs nicht aktiviert wird. Diese Arbeiten sind von zentraler Bedeutung für die Hypothese zur Regulation der Reparaturreffizienz über ROS bzw. ROS-sensitive Proteine.

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 die Proliferationsfähigkeit von 82-6 hTert-Zellen mittels dem Limiting Dilution Assay untersucht. Durch umfangreiche Optimierungen gelang es, einen Unterschied von 10% in der Ausgangszellzahl zuverlässig nachzuweisen. Der Strahleneffekt auf die Proliferationsfähigkeit war bei 10 mGy jedoch nicht konsistent, weshalb weitere Anpassungen vorgenommen werden sollen. Darüber hinaus wurden Studien zum G1/S-Checkpoint begonnen, um auch kurzfristige Effekte zu erfassen. In TP4 wurden 82-6 hTert-Reporterzellen (53BP1) charakterisiert. Dabei wurde zunächst die Verlässlichkeit des Reporters überprüft, das Level spontaner DSBs quantifiziert und zentrale Ergebnisse an fixierten Zellen bestätigt (s.o.). In ersten Lebendzellversuchen konnte bereits zwischen spontanen und strahleninduzierten DSBs nach 10 mGy unterschieden werden. Es scheint, dass spontane DSBs persistieren, während strahleninduzierte DSBs innerhalb von 8 h repariert werden. Möglicherweise steht dies im Zusammenhang mit lichtinduziertem ROS während der Bildaufnahmen, was aktuell überprüft wird.

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 wurde die ebenfalls neue RPE1-hTert-Reporterzelllinie charakterisiert. Dabei wurde zunächst die Verlässlichkeit der Reporter (53BP1 und P53) mittels zentraler Experimente überprüft und bestätigt. Allerdings zeigten einzelne Experimente der DSB-Reparaturstudien die erwarteten Effekte nicht immer eindeutig. Aktuell werden weitere Wiederholungen dieser Experimente sowie erste Lebendzellstudien mit dem RPE1-hTert-Reporterzelllinie sowie der RPE1-hTert HyPer7 (in Kooperation mit Sheng-Hong Chen, Taiwan) zur Messung des ROS-Levels durchgeführt. TP6 konzentrierte sich weiterhin auf die Verifizierung der automatisierten Erkennung und Verfolgung von Foci unter Verwendung simulierter DSBs. Darüber hinaus wurden Inhibitoren verwendet, um die Auswirkungen auf die Retention von Foci zu untersuchen. Parallel dazu laufen die Vorbereitungen für die Einzelzell-RNA-Sequenzierung, um Faktoren oder Signalwege im Zusammenhang mit persistierenden DSBs zu identifizieren.

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.

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Universität Freiburg		Förderkennzeichen: 02 NUK 070A
Vorhaben (Thema/Titel): Verbundprojekt OSKAR: Ortsaufgelöste Strahlungskamera mit Radionuklididentifikation, Teilprojekt A		
Themenbereich des Fördervorhabens: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung BMBF		
Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2022 bis 31.10.2025		Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis 30.06.2025
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.428.963,00 EUR		Projektleitung: 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 Altmittel, 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: Der letzte noch fehlende CdTe-Detektor wurde ausgeliefert, es liegen jetzt insgesamt 5 Detektoren vor.
- AP3: Die Arbeiten an den Prototypen OSKAR-3-A und OSKAR-3-B wurden abgeschlossen. Die Verbesserungsvorschläge der Projektpartner wurden durchgeführt, sofern diese mit der aktuellen Hardware umsetzbar waren.
- AP4: Weitere Messungen unter Einbeziehung externer Partner wurden durchgeführt.
- AP5: Die entwickelte Software-Plattform für den OSKAR-Prototyp wurde erneut optimiert, sowie einige Fehler korrigiert. Die Radionuklid-Identifikation wurde um weitere b- und g-Nuklide erweitert.
- AP6: Die Arbeiten an der Timepix-Auslese in Zusammenarbeit mit dem KIT wurden weitergeführt.
- AP7: Die Entwicklung von geeigneten CdTe Sensoren wurde entsprechend dem Projektplan weitergeführt.
- AP8: Die Hardware des OSKAR3+ Prototyps wurde finalisiert, die Software ist ebenfalls funktionsfähig, so dass derzeit Messungen mit dem OSKAR3+ System laufen.
- AP9: Die Integration für den Einsatz des OSKAR3+ Prototyps für den Drohneneinsatz wurde vorbereitet.
- AP9: Die Integration für den Einsatz des OSKAR3+ Prototyps für den Drohneneinsatz wurde vorbereitet.
- AP10: Durch einen externen Partner wurde eine Drohne für den Einsatz des OSKAR3+ Prototyps modifiziert (Strahlenharte Modifikationen Spannungsregler-/Kommunikations-ICs, Entwicklung Hochspannungsquelle mit automatischer Sicherheitsabschaltung, Entwicklung Mechanik und Elektronik für OSKAR-Detektormodul, drahtlose Datenübertragung der OSCAR-Daten). Test sind derzeit in Vorbereitung.
- AP11: Die Effizienz der Algorithmen zur Lokalisierung von Strahlern durch Analyse der Compton-Absorption liegt derzeit noch deutlich unter den Zielwerten. Mit Messungen zur Eruierung der Problematik wurde begonnen.

4. Geplante Weiterarbeiten

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

5. Berichte, Veröffentlichungen

Im Berichtszeitraum wurden keine neuen Veröffentlichungen publiziert.

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung eingetragener Verein		Förderkennzeichen: 02 NUK 070B
Vorhaben (Thema/Titel): OSKAR – Ortsaufgelöste Strahlungskamera mit Radionuklididentifikation, Teilprojekt B		
Themenbereich des Fördervorhabens: Nukleare Sicherheits- und Strahlungsforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2022 bis 31.10.2025		Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis 30.06.2025
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

AP12: Es wurde begonnen eine abschließende Evaluationskampagne am FTU in Karlsruhe zu planen, welche im September durchgeführt werden soll.

AP10: Im Meilenstein-Meeting zu Beginn des Jahres wurden in der Diskussion folgende Entwicklungspunkte für das OSKAR-System identifiziert: Lokalisierung der Strahlenquelle, Spezifizierung und Erweiterung der Nuklididentifikation auf mehr unterschiedliche Nuklide, Dosisratenmessung und Erweiterung der Scanmodi auf die drei Varianten Live-Scan, Schnell-Scan und Expertenmodus mit unterschiedlichen Scanningparametern. Des Weiteren soll die Bedienoberfläche weiter für die Praktikabilität der Anwender optimiert werden.

Im Anschluss an die Durchführung der Updates wurde eine weitere Evaluationskampagne mit dem LUBW durchgeführt. Dafür wurden die Messparameter und Versuchszusammenstellungen vom letzten Mal dupliziert um eine direkte Vergleichbarkeit der Messergebnisse zu ermöglichen und die Effizienz und Relevanz der Verbesserungen und neuen Funktionen bewerten zu können.

Die neu hinzugefügten Funktionen haben sich als äußerst vorteilhaft erwiesen, was zu einer benutzerfreundlicheren Erfahrung führte und die Arbeitslast für Endbenutzer im Vergleich zum vorherigen Upgrade reduzierte. Es wurde jedoch festgestellt, dass die Funktionalität dieser Funktionen weitere Verfeinerungen erfordert. Es besteht Bedarf an erhöhter Genauigkeit und Feinabstimmung aller hinzugefügten Software- und Hardwarekomponenten, um eine optimale Leistung bei zukünftigen Tests sicherzustellen.

Zusammenfassung des Feedbacks:

1. Lokalisierung: Algorithmen benötigen weitere Verbesserungsschritte (die Quellenlokalisierung ist noch nicht genau genug).
2. Isotopenidentifikation: Eine Datenrücksetzfunktion und eine größere Isotopenbibliothek implementieren; derzeit auf Co und Cs beschränkt.
3. Dosisratenmessung: Messungsstart bei „0“ relativ zum Hintergrundrauschen.
4. Scan-Zeit: Einen Countdown-Timer hinzufügen, um das Benutzerbewusstsein zu verbessern.
5. Ergebnisansicht: Schnelles Bild für Vorschaufunktionalität implementieren.
6. Live-Modus: Aktualisierungsoptionen und Pulsfrequenzanzeige einführen.
7. Distanzanwendung: Distanzmessung im Live-Modus entfernen.
8. Detektorhalter: Neu gestalten für einfacheres Tragen, unter Berücksichtigung des Gesamtgewichts des Systems und der Kompatibilität mit der Roboteranbindung.
9. Scan-Modus: Modi zur Klarheit reorganisieren: Live-Modus (erste Erkennung), Schnell-Scan (klarere Informationen), Erweiterter Scan (detaillierte Analyse).

4. Geplante Weiterarbeiten

Im September wird eine abschließende Systemevaluation am KIT, Fortbildungszentrum für Technik und Umwelt (FTU) stattfinden. Während dieser Kampagne werden realistische Tests in Zusammenarbeit mit relevanten Endanwendern durchgeführt. Dabei soll das System unter anderem auch im Zusammenspiel mit einer Rettungsroboterplattform genutzt werden. Abschließend wird gemeinsam mit dem FMF eine Projektabschlussdemonstration geplant, um das Kamerasystem einem möglichst breiten Publikum an möglichen Endanwendern vorstellen zu können und ein abschließendes Feedback einzuholen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Alpharis Technology GmbH		Förderkennzeichen: 02 NUK 070C
Vorhaben (Thema/Titel): Verbundprojekt OSKAR: Ortsaufgelöste Strahlungskamera mit Radionuklididentifikation, Teilprojekt C		
Themenbereich des Fördervorhabens: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2022 bis 31.07.2025	Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis 30.06.2025	
Gesamtkosten des Vorhabens: 31.253,00 EUR (Anteil BMBF)	Projektleitung: 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 Messungen mit α - und β -Nukliden zur Erweiterung der Algorithmen für die Radionuklid-Identifikation durchgeführt und übermittelt.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP2: Algorithmen Radionuklid-Identifikation ist abgeschlossen. Mögliche Weiterarbeiten liegen in Detail-Verbesserungen, insbesondere besseren Identifikationsergebnisse bei Verwendung nicht ideal stabiler Detektoren, im Rahmen eines möglichen Nachfolge-Projekts.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Im Berichtszeitraum wurden keine Veröffentlichungen publiziert.

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Universitätsklinikum – Klinik für Strahlentherapie – Arbeitsgruppe Strahlen-Osteoimmunologie; UKER		Förderkennzeichen: 02 NUK 073
Vorhaben (Thema/Titel): NukSiFutur Nachwuchsgruppe: (Osteo-) Immunologische geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten in der Strahlenempfindlichkeit und deren Konsequenzen für Perspektiven im Strahlenschutz		
Themenbereich des Fördervorhabens: 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: 01.01.2025 bis 30.06.2025
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.832.438,00 EUR		Projektleitung: 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

Da im Rahmen von P1 festgestellt wurde, dass die geplanten Experimente nicht wie vorgesehen an der GSI in Darmstadt durchgeführt werden können, wurde eine Umplanung zur Umsetzung an der Stockholm University vorgenommen. Die Anpassung an das Air-Liquid-Interface-(ALI-)System in Stockholm erfolgte in Absprache mit Prof. Wojcik und wird im August umgesetzt. Der Antrag für die Mixed-Beam-Einheit wird derzeit unter Einbezug der Medizinphysik und Arbeitssicherheit in Erlangen vorbereitet. Der derzeitige Stand der Planung liegt aktuell dem Landesamt für Umweltschutz nach einer Vorstellung der Pläne vor Vertretern des LfU am 20.03.2025 zur Vorabbegutachtung vor. Im Bereich der murinen Haut- und Lungenfibroblasten wurden einige Alterskohorten (6 Wochen alte Männchen/Weibchen, 14 Wochen alte Männchen) abgeschlossen. Ergebnisse zeigen signifikante gewebespezifische Unterschiede (Haut, Lunge, Ohr) sowie starke geschlechtsspezifische Unterschiede in der Markerexpression (FAP, Ly6C, alphaSMA, CD140a). Die Stärke der Expression variiert zudem geschlechtsspezifisch bei durch TNF-alpha induziertem inflammatorischem Zustand. Zudem zeigten FAP, CD87 und CD49b strahlungsbedingte Veränderungen, vor allem bei weiblichen Mäusen. Diese Arbeiten wurden als Poster auf dem DEGRO-Jahreskongress vorgestellt. Zusätzlich nahm der Doktorand am RadoNorm-Kurs „Radon therapy: theory and practice, benefits and health risks“ (Q2 2025) teil. In P2 zeigten Makrophagenversuche mit 6 und 14 Wochen alten Tieren geschlechts- und altersspezifische Unterschiede (z. B. generelle ROS-Abnahme mit steigender Dosis, abgeschwächter Effekt bei 14-Wochen alten Männchen, anti-entzündliche Wirkung auf Markerexpression bei Männchen, Verstärkung bei älteren Tieren). Erste Versuche mit 12 Monate alten Tieren (n=2) ergaben signifikant erhöhte Arginase-Aktivität und MIP1alpha-Expression nach Bestrahlung im Vergleich zu jüngeren Tieren. Die Ergebnisse wurden als Abstract-Vortrag auf dem DEGRO Jahreskongress in Dresden sowie in einem eingeladenen Vortrag im Onlineseminar der *Munich Young Radiation Researchers* vorgestellt. Die Doktorandin wurde zudem für einen Übersichtsvortrag auf dem DEGRO Jahreskongress eingeladen. Die Ergebnisse wurden auf dem Jahreskongress der DEGRO in einem Vortrag präsentiert und mit vier weiteren Abstracts für den Köster-Preis (Best Abstract) nominiert. In P3 wurde der Vergleich der geschlechtsabhängigen Osteoklasten-(OC-)Differenzierung in 6- und 14-Wochen alten Tieren abgeschlossen und erste Versuche mit 12 Monate alten Tieren (n=1) durchgeführt. Ergebnisse zeigen, dass Niedrigdosis-Röntgenstrahlung dosis-, entzündungs-, geschlechts- und altersspezifische Reaktionen in OC auslöst: Weibchen zeigen zum Beispiel eine Zunahme von knochenresorbierenden TRAP, Männchen eine Abnahme. qPCR-Analysen zur Genexpression ergaben weiterhin Veränderungen in Osteoklastogenese, OC-Aktivität und -Inhibition. Die Ergebnisse wurden als Poster auf dem DEGRO Jahreskongress präsentiert. Die Doktorandin spielte zudem eine Hauptrolle im Beitrag des Frankenfernsehens „Standardpatient ist männlich: So wird Gendermedizin in Erlangen erforscht“ und stellte die Arbeiten der Gruppe mit der Projektleitung in einem Seminar der Arbeitsmedizin Erlangen vor. Die von Ihr betreute medizinische Doktorarbeit zum Einfluss von Zelltodformen auf die OC-Differenzierung ist weitgehend abgeschlossen und wurde ebenfalls als Poster auf der

DEGRO gezeigt. Die Arbeitsgruppe nahm an den KERNthemen sowie einer Schülersession im Rahmen der KERNthemen teil.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im August sollen die Versuche an der Stockholm University stattfinden, hier ist geplant, Zellkulturmedium mit Radon anzureichern gefolgt von einer Messung der Konzentration und anschließende Bestrahlung von Zellkulturen. Zusätzliche Cell-Survival Assays und Monte Carlo Simulationen sollen präzise Auskunft über die Radon-Dosis im angereicherten Medium geben.

Ebenfalls im Rahmen des Forschungsaufenthalts (Universität Stockholm) sind Versuche an der dortigen Mixed Beam Einheit (Geschlechtervergleich in Osteoklasten und Makrophagen). Im Rahmen einer weiteren Medizinischen Doktorarbeit (Start Q2/2025) wird weiterhin der Einfluss von Hormonen auf die Reaktion von Makrophagen nach Strahlenexposition untersucht. Geplant ist neben den praktischen Laborarbeiten weiterhin der Besuch mit Posterpräsentationen auf der DeGBS Jahrestagung mit Satellitensymposium in München im September sowie ein Besuch des Atomkraftwerks in Temelín, Tschechische Republik gemeinsam mit TecRad im Dezember.

5. Berichte, Veröffentlichungen

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

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

Book Chapter: Tarita O. Thomas, MD, PhD, MBA, Lisa Deloch, PhD, Bobby Koneru, MD, Richard Shaffer, MBBS, FRCR, Austin Dove, MD, Austin N. Kirschner, MD, PhD; Low-Dose Radiation Therapy for Benign Musculoskeletal Disorders; Advances in Oncology 5 (2025) p. 15-24; ISBN: 978-0-443-34579-1

Kurzveröffentlichungen:

Olesya Klima, Laura Ruspeckhofer, Lena Winterling, Tom Unterleiter, Michael Rückert, Thomas Weissmann, Rainer Fietkau, Udo Gaipl, Lisa Deloch; [High-3-jD] Alters- und geschlechtsspezifische strahlenimmunologische Effekte auf humane Makrophagen nach Niedrigdosis-Röntgenbestrahlung; DEGRO 2025 Abstractband. Strahlenther Onkol 201 (Suppl 1), 1–215 (2025). <https://doi.org/10.1007/s00066-025-02406-y>

Anna Fliedner, Tom Unterleiter, Lena Winterling, Laura Ruspeckhofer, Michael Rückert, Thomas Weissmann, Tina Jost, Benjamin Frey, Rainer Fietkau, Udo Gaipl, Lisa Deloch; [P23-7-jD] Apoptose spielt eine Rolle in der Modulation der Knochenhomöostase nach Niedrigdosis-Bestrahlung; DEGRO 2025 Abstractband. Strahlenther Onkol 201 (Suppl 1), 1–215 (2025). <https://doi.org/10.1007/s00066-025-02406-y>

Laura Ruspeckhofer, Lena Winterling, Tom Unterleiter, Michael Rückert, Thomas Weissmann, Rainer Fietkau, Udo Gaipl, Lisa Deloch; [VS01-2-jD] Geschlechts- und altersspezifische Unterschiede in der Immunantwort von Makrophagen nach

Niedrigdosis-Exposition mit Röntgenstrahlung; DEGRO 2025 Abstractband. Strahlenther Onkol 201 (Suppl 1), 1–215 (2025). <https://doi.org/10.1007/s00066-025-02406-y>

Tom Unterleiter, Michael Rückert, Laura Ruspeckhofer, Lena Winterling, Thomas Weissmann, Rainer Fietkau, Udo Gaipl, Christoph Bert, Lisa Deloch; [P12-8-jD] Untersuchung von Geschlechts-, Alters- und Entzündungsbedingten Unterschieden in murinen Haut- und Lungenfibroblasten nach Strahlenexposition; DEGRO 2025 Abstractband. Strahlenther Onkol 201 (Suppl 1), 1–215 (2025). <https://doi.org/10.1007/s00066-025-02406-y>

Lena Winterling, Laura Ruspeckhofer, Tom Unterleiter, Michael Rückert, Thomas Weissmann, Rainer Fietkau, Udo Gaipl, Lisa Deloch; [P14-1-jD] Unterschiede in der Strahlenantwort von Osteoklasten in Hinblick auf Alter und biologisches Geschlecht in einem murinen Modell; DEGRO 2025 Abstractband. Strahlenther Onkol 201 (Suppl 1), 1–215 (2025). <https://doi.org/10.1007/s00066-025-02406-y>

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

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Technische Hochschule Mittelhessen (THM)		Förderkennzeichen: 02 NUK 076A
Vorhaben (Thema/Titel): Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt A		
Zuordnung zu den FuE-Feldern des Förderprogramms: 7. Energieforschungsprogramm der Bundesregierung in der nuklearen Sicherheitsforschung und der Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2022 bis 28.02.2026		Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis 30.06.2025
Gesamtkosten des Vorhabens: 419.577,00 EUR		Projektleitung: Prof. Dr. Klemens Zink

1. Vorhabensbeschreibung / 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 Teilcentrajektorien 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

Im AP5 *Monte Carlo Simulationen auf zellulären Skalen* standen zum einen die Experimente zur Untersuchung der Dosisleistungsabhängigkeit der Entstehung von Wasserstoffperoxid (H_2O_2) im Rahmen der Radiolyse bei Protonen- und Kohlenstoffbestrahlung im Fokus. Diese Abhängigkeit und die dahinter liegenden Mechanismen sind vermutlich ein Schlüssel zum Verständnis des FLASH-Effektes, d.h. dem verringerten Auftreten von Nebenwirkungen im gesunden Gewebe bei Bestrahlung mit ultrahohen Dosisleistungen ($> 40\text{Gy/s}$). Die Experimente sind zum Abschluss gekommen, die Ergebnisse werden derzeit für eine Publikation zusammengefasst.

Zum anderen sind die eingesetzten Monte-Carlo-Codes (GEANT4-DNA) dergestalt verbessert worden, dass die zeitliche Struktur der Bestrahlungspulse und der ablaufenden chemischen Prozesse in den Monte-Carlo-Simulationen besser abgebildet werden konnten und damit die Dynamik der Radiolyse bei unterschiedlichen Dosisleistungen, Pulsdauern, Pulsdosen und Strahlungsarten (Protonen vs. ^{12}C -Ionen) realistischer simuliert werden kann. Im Zentrum bei den Simulationen steht stets die Ausbeute an Wasserstoffperoxyd im Rahmen der Radiolyse, die mit den vorliegenden experimentellen Ergebnissen verglichen werden kann.

In Zusammenarbeit mit AP4 wurden darüber hinaus Simulationen zur Bestimmung der Verteilung von DNA-Schäden durchgeführt. Dabei konnte die Ausbeute und räumliche Verteilung von Doppelstrangbrüchen (DSB) für Kohlenstoffionen und Protonen unterschiedlicher Energien ermittelt werden. Zudem wurden verschiedene Zellgeometrien modelliert und der Einfluss charakteristischer Eigenschaften, wie beispielsweise die Basenpaardichte, analysiert.

Im Rahmen von AP8 *Koordination und Management* wurde das dritte gemeinsame Retreat im Rahmen des Gesamtprojekts PARTITUR organisiert. Das Retreat fand vom 31.3.2025 bis 1.4.2025 im Martin-Niemöller-Haus in 61389 Schmitten mit 15 Teilnehmern statt, wobei einige Teilnehmer online zugeschaltet waren.

4. Geplante Weiterarbeiten:

Die Publikation mit den Ergebnissen zur Abhängigkeit der H_2O_2 -Produktion von der Dosisleistung wird in Kürze fertig gestellt werden. Darüber hinaus werden die Modelle im

Rahmen der Monte-Carlo basierten Dosisleistungs-Simulationen weiter verfeinert und anhand der vorliegenden experimentellen Daten validiert werden.

Die Ergebnisse der Monte-Carlo berechneten DNA-Schadensausbeuten in den benutzten Zell- und DNA-Modellen sollen gemeinsam mit AP4 in das LEM-Modell eingebunden werden. Weitere Simulationen mit unterschiedlichen Strahlungsarten sind in Vorbereitung. Zudem werden Zellexperimente vorbereitet, um den Einfluss verschiedener Basenpaardichten auf die Schadensausbeute zu bestimmen. Hierbei soll mithilfe von Zellzyklus-Blockern die Basenpaardichte gezielt verändert und anschließend mit den Monte-Carlo-Simulationen verglichen werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen:

Eine peer review Publikation ist in Vorbereitung, acht Kongressbeiträge auf nationalen und internationalen Tagungen wurden veröffentlicht.

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Philipps-Universität Marburg	Förderkennzeichen: 02 NUK 076B
Vorhaben (Thema/Titel): Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten	
Themenbereich des Fördervorhabens: 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	Projektleitung: 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

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH		Förderkennzeichen: 02 NUK 076C
Vorhaben (Thema/Titel): Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt C		
Themenbereich des Fördervorhabens: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2022 bis 28.02.2026		Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis 30.06.2025
Gesamtkosten des Vorhabens: 617.860,00 EUR		Projektleitung: 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

In **AP4** wurden ausgehend von der japanischen Erfahrung in der Kohlenstofftherapie für Lungenkarzinome für verschiedene Fraktionierungsschemata die Bestrahlungsdosen für LEM basierte Bestrahlungen ermittelt. Hiermit wurde das wesentliche Ziel des Teilprojekts erreicht.

Die Vorbereitung entsprechender Publikationen wurde weitergeführt. In Kollaboration mit AP3 wurden Korrekturen in der DSB Berechnung mit Monte Carlo Verfahren bewirkt. Für AP6 wurden Zellüberlebensexperimente nach Photonenstrahlung ausgewertet und prospektive Effektrechnungen für Ionenbestrahlungen durchgeführt.

In **AP6** wurden die Ergebnisse der Experimente zum Zellüberleben auf der Jahrestagung der PTCOG in Buenos Aires vorgestellt. Die Auswirkung von Lungenmodulation und Atembewegung auf die Dosimetrie beim Lungenkrebs wurde in Simulationsstudien untersucht und bewertet, wobei der Effekt der Bewegung wesentlich stärker scheint, und die Modulation durch die bewirkte Strahlaufweitung sogar Bewegungseffekte abmildert.

In **AP7** wurden das Modul für die 3DRMs im Bestrahlungsplanungs-Programm TRiP weiter verbessert. In der aktuellen Version wird jetzt die Streuung in dem 3DRM direkt bei der Optimierung berücksichtigt; es wurden außerdem Korrekturoptionen implementiert, die bei der Erzeugung des 3DRM Designs zu enge Kerben und zu scharfe Spitzen vermeiden (bzw. korrigieren), so dass sie von dem 3D-Printer der GSI akkurat gedruckt werden können.

Für Juli 2025 ist ein weiteres Experiment am MIT geplant. Dazu wurde ein neuer Lungenfall sorgfältig (diesmal auch unter Berücksichtigung von verschiedenen Kriterien für Normalgewebeschonung) geplant und das Design der entsprechenden 3DRMs in drei Variationen vorbereitet.

4. Geplante Weiterarbeiten

In **AP4** sollen die berechneten Dosiskonversionsfaktoren hinsichtlich ihrer Robustheit untersucht werden. Die Beurteilung ihrer Unsicherheit ist ein letzter Schritt zur Festlegung zu verschreibender Dosen für LEM IV basierte Planungen. Letztlich sollen LEM berechnete DSB Ausbeuten mit Ergebnissen aus AP3 verglichen werden.

Im **AP6** sind zwei Publikationen vorgesehen, eine davon zur aufrechten Haltung während der Bestrahlung befindet sich bereits in Revision. Eine Ausweitung der Zusammenarbeit sowohl mit dem SPHIC Shanghai als auch dem Chicago Proton Therapy Center zum gleichen Thema wird angestrebt.

Für **AP7** wird ein weiteres umfangreiches Experiment (s.o.) am MIT durchgeführt und entsprechend die Datenanalyse vorgenommen. Des Weiteren ist die Einreichung von zwei Publikationen 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", in revision Medical Physics

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Justus-Liebig-Universität Gießen		Förderkennzeichen: 02 NUK 076D
Vorhaben (Thema/Titel): Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt D		
Themenbereich des Fördervorhabens: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2022 bis 31.08.2025		Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis 30.06.2025
Gesamtkosten des Vorhabens: 215.570,00 EUR		Projektleitung: 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 Querversorgung 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.
- 2025 Monat 1-6: Es wurde weiteres OP-Material nach Marburg zur Bestrahlung geliefert. Die bereits vorhandenen PCLS wurden weiter ausgewertet. Bisherige Daten wurde auf der DEGRO2025 (P24-1-jD, P24-5-jD, P24-6-jD) vorgestellt, außerdem gab es einen Übersichtsvortrag zum Thema Lungentumoren innerhalb des Strahlenbiologischen Symposiums SYM04: Extrinsische Faktoren des Tumormikromilieus.

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

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) Martinistr. 52, 20246, Hamburg		Förderkennzeichen: 02 NUK 076E
Vorhaben (Thema/Titel): Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt E		
Themenbereich des Fördervorhabens: Grundlagenforschung Energie/Nukleare Sicherheitsforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2022 bis 28.02.2026		Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis 30.06.2025
Gesamtkosten des Vorhabens: 242.804,00 EUR		Projektleitung: Prof Dr. Wael Mansour

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

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 Tumorproben überprüft (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:

Der Effekt der ¹²C-Bestrahlung auf das Überleben sowie auf die Reparatur von Doppelstrangbrüchen (DSBs) wurde analysiert. Die Auswertung bestätigt die Ergebnisse der Röntgenbestrahlung, nämlich, dass PARP1-abhängiges End-Joining (PARP1-EJ) an der Reparatur der induzierten DSBs beteiligt ist. Darüber hinaus wurden die proteomischen Profile repräsentativer Zelllinien untersucht. Diese Ergebnisse befinden sich derzeit noch in der bioinformatischen Auswertung.

Ex vivo Analyse:

Organoid-Kulturen von vier Patientinnen wurden charakterisiert, und ihre Tumorigenität sowie ihre Übereinstimmung mit dem ursprünglichen Tumorgewebe wurden durch histopathologische Analysen bestätigt. Diese 3D-Kulturen sind nun für ein Drug Screening zur Untersuchung der Effekte auf das Überleben bereitgestellt. Derzeit wurde zudem eine Kooperation mit der Onkologie-Abteilung des UKE initiiert, um neue Wirkstoffe an diesen Organoiden zu testen.

4. Geplante Weiterarbeiten

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

In-vitro-Analyse: In Zusammenarbeit mit der „Bioinformatics Core Facility“ am UKE planen wir, die proteomischen Profile ausgewählter repräsentativer Zelllinien zu analysieren. Ziel ist es, Biomarker zu identifizieren, die eine Deregulierung der DNA-Reparatur bei Lungenkrebs vorhersagen können.

Ex-vivo-Analyse: Wir planen, in Kooperation mit der Onkologischen Abteilung des UKE weitere patientenabgeleitete Organoide von Lungenkrebspatientinnen zu etablieren und umfassend zu charakterisieren. Ziel ist es, ein zusätzliches robustes präklinisches Modell für Lungenkrebs zu entwickeln, das in der Krebsforschung eingesetzt werden kann.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine für diesen Berichtszeitraum.

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Technische Universität Dresden Professur für Wasserstoff- und Kernenergietechnik		Förderkennzeichen: 02 NUK 079
Vorhaben (Thema/Titel): Entwicklung experimenteller Methoden für die Untersuchung innovativer Ansätze zur Behandlung hochradioaktiver Abfälle und zur Reaktorsicherheit		
Themenbereich des Fördervorhabens: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 29.02.2028		Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis 30.06.2025
Gesamtkosten des Vorhabens: 2.172.597,00 EUR		Projektleitung: 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 Cl-37 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: Weiterentwicklung der Veranstaltung Reaktorphysikalische Aspekte; Schulung im Betrieb und Experimentieren am AKR-2; Teilnahme am Workshop NEUTRON2025 (Brno, CZ), sowie Konferenzen RRFM2025 und ANIMMA2025
- AP2: Design neuer Probenhalter für Aktivierung; Konstruktion eines Aufbaus für Messung der Reflexe durch Bragg-Streuung; Bestimmung des thermischen Spektrums mittels TOF; Messung von Protonenrückstoßspektren mittels H₂-gefüllten Proportionalzählrohren und Stilben-Szintillatoren; Entwicklung/ Aufbereitung von Entfaltungs-Algorithmen, Einstieg in Gamma-Diskriminierung mit Neuronalen Netzen; Transienten-Messung für Validierung zeitabh. Simulationen
- AP3: Ausweitung der Serpent2-Rechnungen auf zeitabhängige Fragestellungen; Simulation von Teflon-Transmissionsmessungen, weiterer Abgleich der AKR-2-Modelle in Serpent und MCNP; MCNP-Simulationen für kritische Steuerstabstellungen, kritisches Experiment, Steuerstabkennlinien, radialen Fluss; Einführung von Varianz-Reduktions-Verfahren bei der Monte-Carlo-Simulation
- AP4: Entwicklung einer Methode zur Totzeit-Korrektur für zeitabhängige Messungen mit He-3-Zählrohren; Erstellung eines Tools zur Berechnung spektral gemittelter makroskopischer Wirkungsquerschnitte im Rahmen der Probenauswahl; Fertigung, Installation und Inbetriebnahme des neuen Pile-Oszillator-Instrumentes
- AP5: TOF-Messungen verschiedener Proben; Auslegung eines Pin-Hole-Kollimators für Transmissionsmessungen; Testmessungen zur Neutronenbeugung (Bragg); Validierungsmessungen für Flugzeitstrecke (thermisch)
- AP6: Recherche zu Chlor-35-Proben, Serpent-Simulationen zum schnellen chloridbasierten Salzschmelzreaktor unter Variation der Nuklear-Datenbanken

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1: Vertiefung AKR-2-Betrieb, Aufbereitung Projekthinhalte für die Lehre
- AP2: Entfaltung der Messdaten (Aktivierung, Protonenrückstoßspektren); Einbeziehung des HPGe-Detektors bei Aktivierung
- AP3: Simulation der Reaktivitäts-Einflüsse verschiedener Parameter; Vertiefung zeitabhängige Simulation; weiterer Abgleich der verwendeten drei Monte-Carlo-Codes zusammen mit Messdaten; Vertiefung der Varianz-Reduktion
- AP4: Simulation des Pile-Oszillators; Mess-Kampagne mit neuem Pile-Oszillator
- AP5: Fortsetzung Validierungsmessung Transmission-/Flugzeitmessung
- AP6: Untersuchung von Sättigungszuständen beim MSFR-Betrieb mit Online-Zufuhr von Material aus abgebrannten Brennelementen

5. Berichte, Veröffentlichungen

J.J. Gómez Rodríguez et al.: "Validation of the AKR-2 Reactor Simplified Model Using OpenMC and Serpent: A Deep Analysis of the Pile Oscillator Experiment " (RRFM2025, Aix-en-Provence, France, 6-10 Apr 2025)

J.J. Gómez Rodríguez et al.: "Transients at the nuclear training and research reactor AKR-2: Experiments and time-dependent simulations with the Monte Carlo code Serpent" (RRFM2025, Aix-en-Provence, France, 6-10 Apr 2025)

A. Knospe et al.: "Development of the pile oscillation method for the determination of integral cross section data at the AKR-2 training and research reactor" (ANIMMA2025)

V. Melzer et al.: "A Novel Measurement Setup for the Data Acquisition and Evaluation for Hydrogen-Filled Proportional Detectors and StilbeneScintillators Detectors"(ANIMMA2025)

V. Melzer et al.: "Application of Unfolding Methods on Thermal Neutron Data Measured with a Single-Chopper Time-of-Flight Setup" (ANIMMA2025, Valencia, Spain, 9-13 June 2025)

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Universität zu Köln		Förderkennzeichen: 02 NUK 080A
Vorhaben (Thema/Titel): 99MoBest: Produktion und Prozessierung 99Mo basierter Radiodiagnostika ohne spaltbares Material durch Beschleuniger-getriebene Neutronenquellen		
Themenbereich des Fördervorhabens: Nukleare Sicherheitsforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.02.2026		Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis 30.06.2025
Gesamtkosten des Vorhabens: 504.516,00 EUR		Projektleitung: 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-Muterradionuklid 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
⁹⁹Mo/^{99m}Tc AP1.1.1 Verfahrensentwicklung
 AP1.1.2 Upscaling des Verfahrens

AP1.2.0 Herstellung von [^{99m}Tc]TcQ4-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 wurde im AP 1.1.0, AP 1.1.1 & AP 1.1.2 in enger Zusammenarbeit mit der Universitätsklinik Köln der im vergangenen Berichtszeitraum vom 2. HJ 2024 begonnene Vergleich der Daten zu ^{99}Mo -Durchbruch, Elutionsvolumen und -dauer zwischen herkömmlichen im Alltag verwendeten Mo/Tc-Nuklidgeneratoren und den im Rahmen des ^{99}Mo Best-Projektes angepassten

Systems abgeschlossen. Dieser wurde in ein Manuskript für das *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry* zusammengefasst und eingereicht. Des Weiteren wurden weitere Mo-Proben am TRIGA-Reaktor in Mainz mit Neutronen bestrahlt. Auf Basis des Projekttreffens im November 2024 wurde das Trennverfahren und das Säulensystem für weitere Experimente zur Erhöhung der Mo- Adsorptionskapazität der Säule entsprechend angepasst. Eine Optimierung fand statt bei dem Säulenmaterial mittels eigens hergestelltem $\gamma\text{-A}'_2\text{O}_3$, der Säulengröße und dem Elutionsvolumen. Erstere Anpassung zeigte in der Analyse dieser Experimente eine Tendenz zur erfolgreichen Erhöhung der Adsorptionskapazität. Experimente mittels unterschiedlichen Ionenaustauscherharzen in Kombination mit dem bestehenden System zeigten keinen nennenswerten Fortschritt. Die im 2. HJ 2024 begonnenen Experimente zur Löslichkeit von Mo-Folie wurden mit anderen Ansätzen fortgesetzt. Die ersten Experimente zeigten erste vielversprechende Ergebnisse mit Natriumperchlorat.

Im AP 1.2.0 / AP 1.2.1 wurden die Arbeiten zur Messung der Anregungsfunktion der $^{93}\text{Nb}(p,n)^{93m}\text{Mo}$ -

Reaktion abgeschlossen und im *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry* veröffentlicht. Zur Untersuchung der $^{93}\text{Nb}(p,n)^{93m}\text{Mo}$ -Reaktion wurde ein radiochemischer Trennungsgang für Niob und Molybdän entwickelt. Zudem wurden weitere Bestrahlungen für die Messung der Anregungsfunktion der nat $^{93}\text{Nb}(a,x)^{93m}\text{Mo}$ -Reaktion durchgeführt und ein Manuskript für die Veröffentlichung der Ergebnisse vorbereitet. Weiterhin wurde eine erste Bestrahlung von natMo mit beschleunigererzeugten Neutronen zur Erzeugung von ^{99}Mo am neuen 30-MeV-Zyklotron im INM-5 durchgeführt. Die Ergebnisse dieser ersten Versuche sind vielversprechend, da sie die bisherigen theoretischen Berechnungen experimentell untermauern und wertvolle Erkenntnisse zur Optimierung des Targetdesigns liefern.

Im März und Juni fand ein Treffen der Doktoranden am Forschungszentrum Jülich statt, auf dem Ergebnisse ausgetauscht und diskutiert worden sind und die gemeinsame Zusammenarbeit und Koordination des Projektes vertieft wurde. Der Zwischenstand der Arbeiten des gesamten Verbundprojekts wurde auf dem KERNthemen Kongress 2025 im Mai in Dresden vorgestellt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Arbeiten zu AP 1.1.0/AP1.1.1 und AP 1.1.2: Weitere Anpassungen in Bezug der Löslichkeitsbedingungen für Mo-Folie für eine bessere Optimierung sind geplant. Außerdem ist eine Reproduktion der Ergebnisse zur Erhöhung der Mo-Adsorptionskapazität in Arbeit. Bei erfolgreicher Optimierung der Löslichkeit von Mo-Folie sowie eine Reproduktion der verbesserten Adsorptionskapazität ist eine Bestrahlung von nat ^{93}Nb mit beschleunigerinduzierten Neutronen am INM-5 geplant, um einen vollständigen Durchgang mit Bestrahlung und chemischer Aufbereitung durchzuführen. Aus diesen Ergebnissen ist der Erstellung eines weiteren Manuskripts zur Veröffentlichung geplant. Anschließend sollen die Ergebnisse mit denen der anderen Teilprojekte zusammengeführt und eine technische und strukturelle Optimierung des Gesamtsystems vorgenommen werden.

Arbeiten zu AP 1.2.0 / AP 1.2.1: Die Arbeiten zur nat $^{93}\text{Nb}(a,x)^{93m}\text{Mo}$ -Reaktion sollen beendet und die

Ergebnisse veröffentlicht werden. Der radiochemische Trennungsgang von Niob und Molybdän soll ausgearbeitet werden und die Anregungsfunktion für die $^{93}\text{Nb}(p,n)^{93\text{m}}\text{Mo}$ -Reaktion durch Röntgenspektroskopie und TDCR-LSC-Messungen bestimmt werden. Geplant sind zudem weitere Neutronenbestrahlungen von natMo am Zyklotron zur Optimierung der Bestrahlungskammer und der Bestrahlungsparameter.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Über die bisherigen Ergebnisse wurde auf folgenden Konferenzen berichtet: KERNthemen Kongress 2025 in Dresden (Vortrag; gesamtes Projekt), Nuclear Data for Science and Technology 2025 in Madrid (Poster; $^{93}\text{Nb}(p,n)^{93\text{m}}\text{Mo}$ -Reaktion). Eine Publikation über die $^{93}\text{Nb}(p,n)^{93\text{m}}\text{Mo}$ -Reaktion wurde im Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry veröffentlicht (<https://doi.org/10.1007/s10967-025-10178-z>), eine weitere Publikation ist eingereicht (s.o.).

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: FH Aachen University of Applied Sciences		Förderkennzeichen: 02 NUK 080B
Vorhaben (Thema/Titel): Verbundprojekt 99MoBest : Produktion und Prozessierung ⁹⁹ Mo basierter Radiodiagnostika ohne spaltbares Material durch Beschleuniger-getriebene Neutronenquellen, Teilprojekt B		
Themenbereich des Fördervorhabens: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung BMBF		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.03.2026	Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis 30.06.2025	
Gesamtkosten des Vorhabens: 585.884,00 EUR	Projektleitung: 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 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 Vorhabenziele 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**

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: Platzierung des Mo-Folien um das Target herum, um möglichst effiziente 99Mo Produktion zu erreichen
- TP1: Target-Infrastruktur bestellt und angekommen – Abklärung möglicher Tests mit Partner (bisher noch offen)
- TP1: Planung der nächsten Veröffentlichung mit den finalen Daten der Target-Moderator-Reflektor Einheit
- TP1: Teilnahme an (internationalen) Konferenzen
- TP1 & TP2: Verzögertes Experiment am INM-5 am FZ Jülich besprochen und aufgebaut. Kurzstrahlzeit durchgeführt als erster Test. Verzögerungen durch fehlende Genehmigungen am Zyklotron
- TP1 & TP2: Messung und Auswertung der aktivierten Folien im INM-5. Erste Ergebnisse zur Verbesserung für die Hauptstrahlzeit erhalten
- TP2: Intensive Vorarbeiten für die mögliche benötigte Software und Gespräche mit diversen Firmen dazu
- TP2: Vorbereitungen und Rechnungen zur benötigten Kühlstruktur
- alle Doktoranden: Besprechungen zum aktuellen Stand und nächste Schritte

4. Geplante Weiterarbeiten

- TP1: Manuskript für weitere Veröffentlichung & Beteiligung an Konferenzen
- TP1: Parameterraum für die ausreichende Produktion von 99Mo final festlegen
- TP2: Softwarelösung für die Modellierung kaufen und Workshop durch die Firma
- TP2: Erarbeitung eines ersten digitalen Konzepts in der neuen Software, angebunden an die Parameter erarbeitet in TP1
- TP1 & TP2: Strahlzeit am INM-5 final vorbereiten und durchführen: Wämedeposition und Selbstabschirmung der Mo-Folien, Koordination mit den anderen Arbeitsgruppen zur gemeinsamen experimentellen Arbeit (z.B. chemische Auflösung einer bestrahlten Folie und effiziente Extraktion von 99Mo).

5. Berichte, Veröffentlichungen

Shabani, D., Rangaiah, S.T., Langer, C. et al. Benchmarking of the PHITS simulation code using neutron activation experiments for reliable calculations of neutron fields. J Radioanal Nucl Chem 334, 2981–2989 (2025). <https://doi.org/10.1007/s10967-025-10020-6>

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Leibniz Universität Hannover, Institut für Radioökologie und Strahlenschutz		Förderkennzeichen: 02 NUK 080C
Vorhaben (Thema/Titel): Verbundprojekt 99MoBest – Teilprojekt C		
Themenbereich des Fördervorhabens: Nukleare Entsorgung: Förderkonzept 2021-2025, Nukleare Sicherheitsforschung: Förderkonzept Grundlagenforschung Energie 2020+		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.02.2026		Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis 30.06.2025
Gesamtkosten des Vorhabens: 304.996,00 EUR		Projektleitung: 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 FLUKA-Modell wurde gemäß den TP2-Entwicklungen erweitert und die vorgeschlagenen Materialkombinationen hinsichtlich der Aktivierungsproduktbildung untersucht. Aufgrund der Modellkomplexität wurden drei repräsentative Kombinationen simuliert:

- Beryllium-Reflektor mit schwerem Wasser als Moderator
- Magnesiumoxid-Reflektor mit Zirkoniumhydrid als Moderator
- Blei-Reflektor mit leichtem Wasser als Moderator

Die berechneten Neutronen- und Protonenspektren bestätigen, dass diese Kombinationen aussagekräftige Rückschlüsse auf andere Materialien ermöglichen. Zur Ergebnisauswertung wurde ein Programm entwickelt, das die FLUKA-Simulationsdaten mit den Freigrenzen der StrlSchV (Anlage 4, Tabelle 1) verknüpft. Es bestimmt automatisch die erforderlichen Lagerzeiten bis zur Unterschreitung der Grenzwerte für die uneingeschränkte Freigabe (Spalte 2 und 3) und ermöglicht ein radiotoxikologisches Materialranking basierend auf langlebigen Radionukliden. Kritische Nuklide mit langen Abklingzeiten sind beispielsweise ^7Be und ^{22}Na (Beryllium/Magnesiumoxid) sowie ^{207}Pb , ^{207}Bi , ^{204}Tl - und ^{203}Hg (Blei). Die endgültige Materialauswahl erfordert jedoch eine Abstimmung mit anderen Teilprojekten unter Berücksichtigung der ^{99}Mo -Ausbeute, ingenieurstechnischer Handhabbarkeit und marktspezifischer Entsorgungsmöglichkeiten. Zusätzlich wurde die HBS-Abschirmung aus dem TDR Vol. 2 implementiert – eine alternierende Schichtung aus BPE und Blei. Bei dem erhöhten Protonenstrom von durchschnittlich 12 mA (statt ursprünglich 1,44 mA im TDR) zeigen erste Äquivalentdosisberechnungen eine ausreichende Nachbestrahlungsabschirmung.

4. Geplante Weiterarbeiten

Das Auswertungsprogramm wird für umfangreichere Vergleichsdaten erweitert und, wenn möglich, um einen Auswahlindex ergänzt, der eine objektive Quantifizierung der Material-Vor- und Nachteile ermöglicht. Eine ausgedehnte Simulationsreihe ist erforderlich, da bei Blei-Nuklidinventaren hohe statistische Unsicherheiten durch Spallationsprodukte auftreten und die elaborierte Abschirmung zu geringen Teilchenflüssen führt. Dies erfordert eine höhere Anzahl an Testteilchen, kombiniert mit Monte-Carlo-Techniken, was die Berechnungszeit erheblich verlängert. In Abstimmung mit TP2 werden Annahmen zur Bauteilaustausch-Häufigkeit definiert, um maximale Bestrahlungsdauer sowie Einlagerungs- bzw. Entsorgungsfrequenz abschätzen zu können.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Das Projekt 99MoBest wurde auf der RAD25 durch einen mündlichen Vortrag repräsentiert.

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH Planckstraße 1, 64291 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 081A
Vorhaben (Thema/Titel): Verbundprojekt ESTRANGE: Gehirn-Assembloide als Modell zur Untersuchung von strahleninduzierten neuropsychologischen Erkrankungen; Teilprojekt A		
Themenbereich des Fördervorhabens: Stilllegung/ Rückbau kerntechnischer Anlagen - Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.02.2026		Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis 30.06.2025
Gesamtkosten des Vorhabens: 877.214,00 EUR		Projektleitung: 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 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, THAB, Dr. Margot Mayer).

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse (AP1)

Im ersten Halbjahr 2025 konnten weitere Meilensteine in der Etablierung und Optimierung der Methoden zur erfolgreichen Bildung von hippocampalen/präfrontalen Assembloiden erreicht werden. Die genetische Stabilität der für eine eindeutige Identifizierung der Organoidentitäten notwendigen grün-fluoreszierenden GFP-hEiPSZ-Linien (induzierte pluripotente Stammzellen) wurde geprüft.

Die Kombination aus langwierigen Versuchsdauern und hoher intrinsischer Organoid-Varianz bei gleichzeitig begrenzter Probenzahl und Strahlzeit stellen eine Herausforderung für das Kalzium-Imaging dar. Die Notwendigkeit, aufgrund der toxischen Effekte der eingesetzten Farbstoffe für jeden einzelnen Datenpunkt ein Organoid zu verbrauchen, erschwert die Analyse zusätzlich. Um diese Hürden zu überwinden, wurden Schnitte zerebraler Organoide mit dem genetischen Kalzium-Indikator (GECI) jGCaMP8 transfiziert und analysiert. Diese Arbeiten wurden aufgrund der bestehenden Expertise und Infrastruktur vom AP1 übernommen. Erste Ergebnisse zeigten, dass es möglich ist, über mehrere Wochen hinweg kontinuierlich funktionelle Daten von einzelnen Organoiden in Echtzeit zu sammeln. Dieser Ansatz ist insbesondere für Langzeitmessungen und Bestrahlungsexperimente essenziell. Als Kontrolle wurde der rot-fluoreszierende Farbstoff Calbryte™ 590 AM anstelle routinemäßiger grüner Indikatoren erfolgreich eingesetzt. Die Daten komplementieren die MEA Analysen aus AP2.

Im Hinblick auf die Optimierung der Differenzierungsprotokolle für die Gehirnregion-spezifischen Organoide wurden Proben von präfrontalen Organoiden zur Bulk-RNA-Sequenzierung an eine Spezialfirma gesendet, um erfolgversprechende Protokolle zu verifizieren. Die Analyse dauert noch an. Für hippocampale Organoide wurde der Ansatz von Wu et al. (Nat. Commun., 2024) getestet und repliziert, wobei Anpassungen notwendig waren, um eine parallele Kultivierung und Assemblierung der hippocampalen und präfrontalen Organoide zu gewährleisten.

Ein erstes Experiment, in dem Organoide (d80) aus beiden Gehirnregionen sowie kortikale Kontroll-Organoide mit 15 Gy Kohlenstoffionen (4 cm SOBP, LET: ~75 keV/mm) bestrahlt wurden, haben erste wichtige Erkenntnisse geliefert. Die letzten Proben (10 Wochen nach der Bestrahlung) befinden sich derzeit in der Auswertung. In diesem Bestrahlungsexperiment kamen auch das Calcium-Imaging mit dem GECI jGCaMP8 sowie mit dem rot-fluoreszierende Calcium-Indikator Calbryte™ 590 AM in kortikalen Kontroll-Organoiden zum Einsatz.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im zweiten Halbjahr 2025 werden die Ergebnisse der Sequenzierungen und des Bestrahlungsversuchs ausgewertet und mit Analysen potentieller Änderungen der synaptischen Plastizität ergänzt. Das Protokoll zur Generierung von hippocampalen Organoiden soll dahingehend optimiert werden, dass ein noch größerer Anteil von excitatorischen Neuronen gebildet wird, anschließend werden auch hier Proben zur besseren Charakterisierung sequenziert. Ebenso wird die stabile Assembloid-Generierung verbessert. Schließlich sollen Experimente mit Röntgenstrahlung die Daten der Bestrahlung mit Kohlenstoffionen komplettieren.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Bender, T., Schickel, E., Schielke, C. et al. Aberrant choroid plexus formation drives the development of treatment-related brain toxicity. *Commun Biol* 8, 276 (2025)
 Esther Schickel, Tamara Bender, Leon Kaysan, Simone Hufgard, Margot Mayer, David R. Grosshans, Christiane Thielemann, Insa S. Schroeder. Human cerebral organoids model tumor infiltration and migration supported by astrocytes in an autologous setting. *bioRxiv*, doi: <https://doi.org/10.1101/2025.01.29.635456>

Esther Schickel, Doktorarbeit "Development of human brain tumor assembloids that mimic the interaction of normal and tumorous tissue to assess the impact of ionizing radiation", Fachbereich Biologie der TU Darmstadt

Lina Christoph, Masterarbeit „Charakterisierung von GFP-exprimierenden hiPS-Zellen zur Generierung zerebraler Organoide“, Fachbereich Biologie der TU Darmstadt

Franziska Hoffmann, Masterarbeit "Radiation impact on human brain tumor organoids - comparison of radiation qualities", Fachbereich Biologie der TU Darmstadt

Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis 30.06.2025

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Technische Hochschule Aschaffenburg Würzburger Straße 45, 63743 Aschaffenburg		Förderkennzeichen: 02 NUK 081B
Vorhaben (Thema/Titel): Verbundprojekt ESTRANGE: Gehirn-Assembloide als Modell zur Untersuchung von strahleninduzierten neuropsychologischen Erkrankungen; Teilprojekt B		
Themenbereich des Fördervorhabens: Stilllegung/ Rückbau kerntechnischer Anlagen - Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.02.2026		Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis 30.06.2025
Gesamtkosten des Vorhabens: 87.7214,00 EUR		Projektleitung: 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)

Bereits im vorherigen Berichtszeitraum wurden Versuche durchgeführt, in denen die neuronale Aktivität von bestrahlten Schnitten zerebraler Organoide (15 Gy, Röntgenstrahlung) mit dem Multiwell-MEA System aufgezeichnet wurden. Diese Experimente wurden in den letzten Monaten wiederholt und mit einer weiteren Bestrahlungsbedingung (15 Gy, Kohlenstoffionen) ergänzt. Erste Ergebnisse deuten auf eine erhöhte neuronale Aktivität in den mit Röntgenstrahlung exponierten Proben. Derzeit werden umfangreichere Analysen durchgeführt, um einen tieferen Einblick in die strahlen-induzierten Veränderungen der Netzwerkaktivität zu erhalten.

Zur gezielten Untersuchung der neuronalen Konnektivität wird ein Verfahren angewandt, bei dem Organoidkulturen in mikrophysiologischen Kammern und Verbindungskanälen auf MEA-Chips kultiviert werden. Für den Einsatz mit Multiwell-MEA-Systemen wurde ein Zweikammer-Mikrokanal-Design entwickelt, das spezifisch auf das Elektrodenarray abgestimmt ist. Zur reproduzierbaren Herstellung wurden Abformmatrizen erzeugt. Zur Etablierung der Methode erfolgen die ersten Zellversuche und Ableitungen unter Verwendung von Neurosphären, die ein einfacheres Modellsystem als die cerebralen Organoide darstellen. Die Signalpropagation der beiden Netzwerke soll durch einseitige Stimulation überprüft werden.

Die Arbeiten zur Analyse der Calcium Imaging Aufnahmen wurden fortgeführt. Dabei kamen unterschiedliche Segmentierungsverfahren zum Einsatz: eine manuelle Segmentation mit ImageJ, eine automatisierte Segmentation mit CalmAn und Cellpose sowie ein grid-based Segmentierungsverfahren. Nach Erhalt der relevanten Signale erfolgt die Analyse anhand von graphentheoretischen Ansätzen und Methoden des maschinellen Lernens. Ein Vergleich der Ergebnisse bei unterschiedlichen Segmentierungsverfahren wird derzeit durchgeführt.

Im Berichtszeitraum wurde von Projektmitarbeitern ein wissenschaftlicher Beitrag veröffentlicht (Siehe Kapitel 5), der einen neuen Ansatz zur Bewertung pharmakologischer Effekte auf neuronale Netzwerke vorstellt. Zur Etablierung des Workflows wurden MEA-Messdaten von primären Zellkulturen eingesetzt, die mit dem GABA-Antagonisten Bicucullin behandelt wurden. Die aufgezeichnete Netzwerkaktivität wurde mit einer Kombination aus maschinellem Lernen und Netzwerkanalyse analysiert und hinsichtlich diverser Merkmale wie Synchronität, Modularität und funktionaler Komplexität bewertet. Durch diesen Ansatz konnten behandelte und unbehandelte Netzwerke mit hoher Genauigkeit voneinander unterschieden werden. In einem nächsten Schritt wird dieser Workflow auf die MEA Messdaten der bestrahlten Schnitte zerebraler Organoide angewendet.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im nächsten Halbjahr sollen die ersten Zellexperimente mit dem Zweikammer-Mikrokanal-Modell auf den Multiwell-Platten durchgeführt werden. Hierbei wird in jeder Kammer eine Neurosphäre ausgesät, die dann über die Mikrokanäle funktionale Verbindungen zueinander aufbauen. Durch eine vorherige Röntgenbestrahlung einer der beiden Sphären soll untersucht werden, inwiefern sich dies auf die neuronale Aktivität der nicht bestrahlten Sphäre auswirkt.

Des Weiteren soll die Analyse der bereits generierten Daten fortgesetzt und intensiviert werden. Insbesondere graphentheoretische Ansätze und Methoden des maschinellen Lernens sollen eingesetzt werden, um strahlen-induzierte Effekte in der neuronalen Aktivität aufzudecken.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Ciba M., Petzold M., Alves C.L., Rodrigues F.A., Jimbo Y. and Thielemann C., (2025) Machine learning and complex network analysis of drug effects on neuronal microelectrode biosensor data, *Scientific Reports* 15: 15128

Leticia Erandeny Duarte Reyna, *Establishment of a biosensor for functional analysis on brain organoids*, **Masterarbeit**, TH Aschaffenburg, 2025

Yannic Schäfer, *Herstellung und Anwendung von Mikrokanälen mittels Softlithographie für neuronale Zellkulturen auf MEA-Chips*, **Studienarbeit**, TH Aschaffenburg, 2025

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Universitätsklinikum Essen Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie Bereich Experimentelle Strahlenbiologie		Förderkennzeichen: 02 NUK 082A
Vorhaben (Thema/Titel): OLCIR: Optimierung der Lungenkrebstherapie mit ionisierenden Strahlen, Teilprojekt A		
Themenbereich des Fördervorhabens: Grundlagenforschung Energie 2020+ des BMBF, Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.02.2027	Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis 30.06.2025	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.020.379,52 EUR	Projektleitung: 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.

2.2. 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 Berichtszeitraum wurden zusätzliche Pulsfeld-Gelelektrophorese-Experimente mit weiteren Zelllinien durchgeführt, um die Aktivität der klassischen nicht-homologen Endverknüpfung (c-NHEJ) nach Bestrahlung mit hoher Dosis ionisierender Strahlung zu untersuchen. Ähnlich wie bei den im vorherigen Bericht analysierten Zelllinien zeigte sich auch in den Zelllinien A549 und H-1975 eine ausgeprägte NHEJ-Aktivität. Die pharmakologische Hemmung der DNA-PKcs führt erwartungsgemäß zu einer reduzierten Reparatur von Doppelstrangbrüchen. Darüber hinaus wurden Experimente mit KRAS/NRAS-Inhibitoren initiiert, um deren potenzielle radiosensibilisierende Wirkung zu evaluieren. Dabei kamen sowohl der Inhibitor Rigosertib als auch der pan-KRAS-PROTAC-Degrader ACBI3 zum Einsatz. Weder Rigosertib noch ACBI3 zeigten jedoch einen radiosensibilisierenden Effekt – unabhängig von Konzentration und Behandlungsdauer – in H-1299, H-460, A549 und H-23 Zelllinien.

3.2 UME2: Im angegebenen Berichtszeitraum wurde der Einfluss der kombinierten Behandlung von IR und HDAC6 Inhibitoren auf die Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen (DNA-DSBs) zellzyklusspezifisch (in G1, G2 und S) mittels Immunfluoreszenzmessung von Reparaturfoci als Maß für die Aktivität der nicht-homologen Reparatur (γ H2AX, 53BP1) und homologen Reparatur von DSB (Rad51) weiter analysiert. Die Daten zeigen, dass die Behandlung mit HDAC6i die Reparatur von IR induzierten DSB selektiv in Zelllinien mit fehlender STK11 Expression signifikant verlangsamt. Der Anteil von residueller γ H2AX Foci (Anzahl Foci nach 24h / Anzahl Foci nach 1h) war dabei um den Faktor 2-4 signifikant höher in Zelllinien mit fehlender STK11 Expression (H460, A549), unabhängig von der Zellzyklusphase. Zudem war die Bildung von IR induzierten Rad51 Foci, als Maß für die Aktivität der homologen Rekombination, 4h nach kombinierter Behandlung mit IR und HDAC6i, deutlich reduziert in Zelllinien mit defizientem STK11 Status. Die Zellzyklusprogression nach Behandlung mit HDAC6i wurde zu verschiedenen Zeiten (6,10,24, 48 und 72h) nach Bestrahlung (4 Gy, 10Gy) gemessen und zeigt eine deutliche Verzögerung der G2/M Progression nach kombinierter Behandlung mit HDAC6i in Zelllinien mit defizientem STK11 Status, nicht aber in wild-typ Zellen.

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 bisherigen Daten zur synthetischen Letalität von HDAC6i und IR in NSCLC mit defizientem STK11 sind vielversprechend und weisen auf die Möglichkeit einer verstärkten Wirkung von Kombinationstherapien in NSCLC-Zelllinien mit defizientem STK11 hin. In der Folge wurden die Vorhabensziele modifiziert, sodass sich das Forschungsschwerpunkt nun von der Bedeutung des Replikationsstresses auf die Rolle von STK11 in der DSB-Reparatur fokussiert. Die vorliegende Adaption gestattet die Ermittlung von Angriffspunkten zur Generierung synthetischer Letalität in Krebszellen mit defizienter DNA-Schadensantwort. Im darauffolgenden Schritt erfolgt die Etablierung zusätzlicher Zelllinien, die den Wildtyp und den defizienten STK11 aufweisen. Darüber hinaus werden genetische Modelle mit defizientem bzw. profizientem STK11 etabliert. Ziel ist es, die Funktion des STK11 in Zellmodellen mit identischem genetischen Hintergrund zu analysieren.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Abdul Fattah et al. 2025: Exploiting selective vulnerability of NSCLC cell lines with mutant LKB1. Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO), Poster ID: P24-10-jD.

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Goethe-Universität Frankfurt am Main - FB16 Medizin und Klinikum - Zentrum für Radiologie - Klinik für Strahlentherapie und Onkologie		Förderkennzeichen: 02 NUK 082B
Vorhaben (Thema/Titel): Verbundprojekt OLCIR: Optimierung der Lungenkrebstherapie mit ionisierenden Strahlen; Teilprojekt B		
Themenbereich des Fördervorhabens: Grundlagenforschung Energie 2020+ des BMBF, Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.02.2027		Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis 30.06.2025
Gesamtkosten des Vorhabens: 336.821,00 EUR		Projektleitung: 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 durchflusszyto- metrische (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 LL-C2 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 gesuchter Marker im Tumormaterial (**AP3.3**).

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse im Berichtszeitraum

Entsprechend der Planung für die Arbeitspakete AP3.1 und AP3.2 wurden in den humanen Linien und insbesondere in der murinen Linie LL/2 die Untersuchung funktioneller Endpunkte (Apoptose-Induktion, Zellzyklusdynamik, klonogenes Überleben) nach Radiatio weitergeführt.

Für das murine Modell wurden zusätzliche siRNA Sequenzen geprüft und im Vergleich zu humanen Zellen eine maximale Hemmung (Knockdown) bereits 24 Stunden nach Transfektion beobachtet.

In den Zelllinien H23 und H1299 (human) und LL/2 wurde anschließend die Wirkung von zwei Nanopartikelsystemen, die auf Tyrosin-modifiziertem linearen Polyethylenimin (LP10Y) oder Polypropylen-Dendrimeren (PPI-Y) basieren, geprüft. Dabei zeigten die Nanopartikel-vermittelten Modelle im Vergleich zur Kontrolle (Transfektionsreagenz Roti-Fect PLUS) eine höhere Effizienz der Survivin-Hemmung, mit der höchsten Ausprägung für die PPI-Y Partikel. Anschließende Dosis-Wirkungs-Analysen belegten einen signifikanten Anstieg der Apoptose und eine Minderung des klonogenen Überlebens in den mit Nanopartikeln behandelten Zellen, wobei die Inkubation mit PPI-Y Partikeln die stärkste radiosensibilisierende Wirkung aufwies. Die Hemmung der DNA-Reparatur, gemessen mittels γ H2AX/53BP1-Foci-Assay, war bei den mit PPI-Y behandelten Zellen am deutlichsten, während LP10Y und Roti-Fect PLUS eine mittlere Wirkung zeigten.

4. Geplante Weiterarbeiten

Zur Fortführung der mechanistischen Untersuchungen werden Protein- und mRNA-Präparationen der humanen und der murinen Linie nach Nanopartikel-vermittelter Hemmung von Survivin und Bestrahlung für eine geplante Next Generation Sequencing Analyse gesammelt. Dies dient der Erfassung einer Modulation spezifischer biologischer Vorgänge und beteiligter Faktoren, die anschließend mittels Proteinbiochemischer (Western-Blot Analysen) und quantitativer PCR Methoden validiert werden. Nach Genehmigung eines entsprechenden Tierversuchsantrag als Grundlage für *in vivo* Experimente im murinen System werden erste Vorversuche für eine orthotope Implantation Luciferase-markierter Zellen in die Lunge von Versuchstieren durchgeführt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Kongressbeitrag 31. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) Dresden.

- Kucuk S, Hehlhans S, Aigner A, Ewe A, Mladenova V, Mladenov E, Iliakis G, Rödel C, Rödel F. Efficient siRNA delivery for Survivin silencing using nanoparticles to radiosensitize lung cancer. Strahlenther Onkol 2025 (Suppl 1) 201:S188.

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Universität Rostock		Förderkennzeichen: 02 NUK 082C
Vorhaben (Thema/Titel): Optimierung der Lungenkrebstherapie mit ionisierenden Strahlen (OLCIR) Teilprojekt C		
Themenbereich des Fördervorhabens: Nukleare Sicherheitsforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2023 bis 31.07.2027		Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis 30.06.2025
Gesamtkosten des Vorhabens: 401.002,00 EUR		Projektleitung: 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 erleichterten Herunterladen und zur Analyse von TCGA-Daten konnte nun veröffentlicht werden.

Lungenkrebs-Zelllinien mit Sequenzdaten aus öffentlichen Datenbanken (NCI-H1299, A-549, NCI-H460, NCI-H23...) wurden auf ihre genomische Instabilität geprüft. Eine Aussage bzgl. der Anzahl der vorkommenden strukturellen Varianten in Bezug zum Radioresistenz-Grad konnte nicht gemacht werden. Zum Vergleich der gefundenen großen strukturellen Veränderungen mit FISH-Daten aus dem Labor wurde ein Prototyp für ein digitales Karyogramm auf Basis von strukturellen Varianten aus WGS-Daten erstellt.

Es wurden die klinischen Daten aus der TCGA Datenbank extrahiert und mit epigenetischen Daten in Zusammenhang gebracht.

AP4.2: Ein neues Teilprojekt mit einem Studenten beschäftigt sich mit der Konstruktion einer Lungenkrebs Disease Map mit Lungenkrebs-Markergenen. Im Zuge dessen sollen Lungenkrebs Driver Gene identifiziert werden. Die Auswahl und Integration von ersten multi-omics Daten ist erfolgt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im weiteren Verlauf soll die genomische Instabilität auf DNA-Ebene mit strukturellen Varianten und dem digitalen Karyogramm weiter untersucht werden. Die Arbeit an einem molekularen Interaktionsnetzwerk soll fortgesetzt werden und mehr Erkenntnisse auf der transkriptionellen Ebene gewonnen werden. Ebenso soll die epigenetische Ebene einfließen und mehr auf Diversität im Geschlecht, Rauchen, mglw. Ethnizität geachtet werden.

Neben der Projekt-Arbeit soll weiterhin eine Teilnahme an Kursen zu bioinformatischen Themenkomplexen, aber auch an zusätzlichen Qualifikierungskursen der Graduiertenakademie zur Promotion erfolgen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

- Poster-Beitrag „Reconstructing Chromosomal Karyotypes Using NGS-Derived Structural Variants“ für den GMDS Workshop „Computational Models in Biology and Medicine“ (12. - 13.06.2025, Braunschweig)
- Veröffentlicht: Position Paper und Konferenz-Vortrag für die Konferenz „BIOINFORMATICS 2025 (BIOSTEC)“ (20. - 22.02.2025, Porto, Portugal)
- Baumann, Alexandra, et al. From Polar Bears to People: The Role of Ethnic Genetic Variation in Thermoregulation and Heat-Related Health Risk. 2025, pp. 655–60.
- Veröffentlicht: Baumann, Alexandra Anke, et al. “TCGADownloadHelper: Simplifying TCGA Data Extraction and Preprocessing.” *Frontiers in Genetics*, vol. 16, May 2025, <https://doi.org/10.3389/fgene.2025.1569290>.
- Veröffentlicht: Baumann, Alexandra A., et al. “Epigenomic Echoes—Decoding Genomic and Epigenetic Instability to Distinguish Lung Cancer Types and Predict Relapse.” *Epigenomes*, vol. 9, no. 1, Mar. 2025, p. 5, <https://doi.org/10.3390/epigenomes9010005>.

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Elbe Kliniken Stade-Buxtehude		Förderkennzeichen: 02 NUK 083A
Vorhaben (Thema/Titel): Effekte von UV-Exposition auf die Differenzierung von humanen dermalen Stammzellen in der Melanom-Genese, UV-DHDS		
Themenbereich des Fördervorhabens: Nukleare Sicherheitsforschung, Grundlagenforschung Energie 2020+ Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.02.2026		Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis 30.06.2025
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: Im Rahmen der Untersuchungen zur UV-induzierten Zellschädigung wurden Melanozyten einer kombinierten UVA- und UVB-Bestrahlung unterzogen, sowohl als Einzelbestrahlung als auch im Rahmen einer wiederholten Exposition. Die Ergebnisse wurden mit bereits durchgeführten Experimenten an dermalen Stammzellen (DSZ) und Fibroblasten verglichen (siehe Teilberichte 2024-1 und 2024-2).

Die Bestrahlungsprotokolle umfassten eine einmalige Exposition mit UVA (222 kJ/m²), UVB (900 J/m²) sowie einer Kombination aus UVA+UVB (48 kJ/m² + 900 J/m²), sowie eine wiederholte Bestrahlung über drei aufeinanderfolgende Tage mit UVA (3 × 74 kJ/m²), UVB (3 × 300 J/m²) und UVA+UVB (3 × [16 kJ/m² + 300 J/m²]). Die Apoptoseraten wurden jeweils 8, 24 und 48 Stunden nach Bestrahlung erfasst.

Die Ergebnisse zeigen, dass DSZ deutlich empfindlicher auf UV-Bestrahlung reagieren als Melanozyten und Fibroblasten – sowohl nach einmaliger als auch mehrfacher Exposition. Insbesondere reagierten DSZ sehr früh und ausgeprägt auf UVA-Strahlung. Bereits 8 Stunden nach Bestrahlung war eine signifikant erhöhte Apoptose nachweisbar, die im zeitlichen Verlauf weiter zunahm. Im Vergleich dazu zeigten Melanozyten erst 48 Stunden nach einmaliger UVA-Bestrahlung eine moderate Apoptoseinduktion. Die wiederholte UVA-Exposition führte bei Melanozyten lediglich zu einem geringen Anstieg der Apoptoserate. Ein vergleichbares Muster wurde bei Fibroblasten beobachtet: Die einmalige UVA-Exposition führte zu einem moderaten Anstieg der Apoptose, während die wiederholte Exposition kaum Effekte zeigte.

Bei der UVB-Bestrahlung zeigte sich, dass die einmalige Exposition eine höhere Apoptose in DSZ und Melanozyten induzierte als die wiederholte. Auch hier erwiesen sich die DSZ als besonders sensitiv: Bereits 24 Stunden nach Exposition war eine signifikant erhöhte Apoptose messbar, während in Melanozyten erst nach 48 Stunden hohe Apoptosewerte erreicht wurden. Fibroblasten wiesen lediglich einen sehr geringen Anstieg der Apoptoserate nach 48 Stunden auf. Insgesamt wurde die wiederholte UVB-Exposition von allen drei Zelltypen besser toleriert. Fibroblasten zeigten keine relevante Apoptose, während DSZ und insbesondere Melanozyten nach 48 Stunden dennoch eine erhöhte Apoptose aufwiesen.

Die kombinierte UVA+UVB-Bestrahlung führte zu Apoptosemustern, die jenen der UVA-Exposition ähnelten – sowohl nach einfacher als auch nach mehrfacher Bestrahlung. Besonders hervorzuheben ist die ausgeprägte Sensitivität der DSZ gegenüber dieser Kombinationsbestrahlung.

AP2 Einfluss von UV-Strahlung auf den Differenzierungsprozess von DSZ zu Melanozyten: Zur Untersuchung des Einflusses von UVB-Strahlung auf den Differenzierungsprozess dermalen Stammzellen (DSZ) zu Melanozyten wurden mittels „Next Generation Sequencing“ (NGS) Genexpressionsanalysen an reinen DSZ (Ausgangspopulation) sowie an epidermalen Melanozyten (Endpopulation) durchgeführt. Die Zellen stammten von fünf unabhängigen Spendern. Im Rahmen des Versuchsdesigns wurden die Zellkulturen einer einmaligen (300 J/m² oder 900 J/m²) sowie einer dreifachen UVB-Bestrahlung (jeweils 300 J/m² an drei aufeinanderfolgenden Tagen) unterzogen. Die RNA-Isolierung erfolgte jeweils 6 und 24 Stunden nach der letzten Bestrahlung. Unbestrahlte Zellen dienten als Kontrollgruppe.

Die Analyse der Genexpressionsprofile zeigte, dass DSZ deutlich stärker auf UVB-Bestrahlung reagierten als differenzierte Melanozyten. Bereits 6 Stunden nach Bestrahlung war die Anzahl der differentiell exprimierten Gene in DSZ besonders hoch, insbesondere nach dreifacher UVB-Exposition (3 × 300 J/m²) sowie nach einmaliger Bestrahlung mit hoher Dosis (900 J/m²). Nach 24 Stunden waren diese Effekte bei den niedrig dosierten UVB-Bedingungen (ein- und dreifache 300 J/m²) weitgehend abgeklungen, wohingegen die hohe Einzeldosis (900 J/m²) weiterhin eine ausgeprägte Reaktion aufwies.

Im Vergleich dazu zeigten Melanozyten eine deutlich abgeschwächte UVB-Antwort. Eine messbare Genexpressionsänderung war lediglich nach dreifacher Bestrahlung mit 300 J/m² sowie nach einfacher Bestrahlung mit (900 J/m²) nachweisbar, blieb jedoch im Umfang deutlich hinter den Effekten in DSZ zurück. Bereits 24 Stunden nach der letzten Bestrahlung

waren die Reaktionen auf die dreifache UVB-Exposition vollständig rückläufig, während nach hoher UVB-Bestrahlung (900 J/m²) nur noch moderate Effekte beobachtet wurden.

Nachfolgende Pathway und Gene Ontology (GO) Analysen zeigten, dass Prozesse wie Apoptose und Zelltod nach Bestrahlung aktiviert wurden, wohingegen Prozesse wie Zellzyklus, Zellwachstum und (neuronale) Entwicklung inhibiert wurden. Außerdem wurde eine 8-Gen Signatur gefunden, die charakteristisch für die Strahlenantwort von DSCs ist.

Diese Ergebnisse verdeutlichen die erhöhte UVB-Sensitivität von DSZ im Vergleich zu Melanozyten und liefern neue Einblicke in die frühe UV-induzierte Genregulation beider Zelltypen. Die identifizierten differentiell regulierten Gene und Signalwege stellen eine vielversprechende Grundlage dar, um die molekularen Mechanismen der UV-beeinflussten Differenzierung von DSZ zu Melanozyten weitergehend zu untersuchen.

Im Berichtszeitraum fand am 30.06. und 01.07.2025 ein zweitägiges Projekttreffen in Darmstadt statt, bei dem aktuelle Ergebnisse präsentiert und die nächsten experimentellen Schritte abgestimmt wurden. Zusätzlich wurden sieben virtuelle Meetings durchgeführt, die dem Austausch und der gemeinsamen Analyse der NGS-Daten dienten.

4. Geplante Weiterarbeiten

Arbeitspaket 1: abgeschlossen

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 Untersuchung der durch UV-Strahlung induzierten DNA-Schadensantwort im Verlauf der Differenzierung von dermalen Stammzellen (DSZ) zu Melanozyten erfolgt derzeit im Rahmen laufender Experimente. Die Differenzierungsversuche in Kombination mit UVB-Bestrahlung befinden sich aktuell in der Durchführung. Die Probengewinnung ist für zwei von drei Spendern bereits abgeschlossen, der dritte Versuch befindet sich derzeit in der Durchführung. Nach Abschluss der Probenakquisition wird die Auswertung durch Genexpressionsanalysen sowie durch quantitative konfokale Mikroskopie initiiert.

Zur Untersuchung der Genexpressionsveränderungen während der Differenzierung soll das Transkriptom individueller Zellen mittels Einzelzell-RNA-Sequenzierung (scRNA-seq) analysiert werden. Die entsprechenden Zellproben wurden bereits akquiriert. Die Sequenzierung und Analysen sollen in den kommenden Wochen beginnen.

Auch für die geplante miRNA-Analyse sind die notwendigen Proben bereits akquiriert worden. Derzeit erfolgt die Etablierung und Optimierung der experimentellen Protokolle, welche im Anschluss auf die Proben angewendet werden sollen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Berichte: 02NUK083A_2023_1, 02NUK083A_2023_2, 02NUK083A_2024_1, 02NUK083A_2024_2 und 02NUK083A_2025_1

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Technische Universität Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 083B
Vorhaben (Thema/Titel): Effekte von UV-Exposition auf die Differenzierung von humanen dermalen Stammzellen in der Melanom-Genese, UV-DHDS		
Themenbereich des Fördervorhabens: Nukleare Sicherheitsforschung, Grundlagenforschung Energie 2020+ Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.02.2026		Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis 30.06.2025
Gesamtkosten des Vorhabens: 408.112,00 EUR		Projektleitung: 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 in dermalen Stammzellen nach UV-Bestrahlung wurden fortgesetzt. Dafür wurde die Stammzellkultur beim Projektpartner in Darmstadt und in Buxtehude durchgeführt. Die Arbeiten wurden um durchflusszytometrische Immunfärbungen erweitert. Im Berichtszeitraum wurden die Arbeiten zu den Effekten der UV-Strahlung auf die epigenetische Landschaft fortgeführt. Dafür wurden DSCs mit den im Projekt abgestimmten Bestrahlungsprotokollen (UVA akut, UVA chronisch, UVB akut, UVB chronisch) behandelt und im Zeitraum bis zu 48 Stunden nach Exposition werden 12 verschiedenen Histonmodifikationen quantitativ mittels Hochdurchsatzmikroskopie bestimmt. Diese Experimente werden zur Zeit weitergeführt und um Replikationsmarker erweitert. Im Berichtszeitraum wurden weitere RNAseq Experimente in aufgereinigten Zellpopulationen von dermalen Stammzellen und Melanozyten durchgeführt. Dabei wurden beide Zellpopulationen von fünf verschiedenen Spendern sequenziert, um die inter-individuelle Varianz zu erfassen und stabil exprimierte. Die Auswertung wird fortlaufend durchgeführt. Im Berichtszeitraum wurden zwei weitere Sequenzierungen mit bestrahlten Proben (UVB akut und chronisch) durchgeführt und der Analyse zugeführt. Ebenfalls aus diesen Daten werden weitere Mutationsanalysen durchgeführt, die wiederum die typischen UV-Signaturmutationen zeigen. Dabei konnten nach UVB Exposition (24h nach Exposition) schon ein signifikanter Anstieg der Mutationen nachgewiesen werden. Für die Experimente zur „spatial transcriptomics“ wurde die Hybridisierungsprotokolle optimiert und die Auswertepipeline etabliert. Mehrere Ansätze werden hier momentan parallel getestet. Diese Experimente wurden am Anfang mit HaCaT Zellen durchgeführt und mittlerweile auch in Dermalen Stammzellen etabliert. Erste Versuche zur in vitro Differenzierung von Dermalen Stammzellen in Melanozyten wurden in Darmstadt in Absprache mit dem Projektpartner durchgeführt. Basierend auf den bulk RNAseq Ergebnissen wurde bereits ein Teil der Hybridisierungsproben für die spatial transcriptomics erstellt. Im Februar führte Qinghuan Qin eine weitere Laborhospitation im Labor des Kooperationspartners in Buxtehude durch. Im Mai (20-21.5.2024) fand das Projekttreffen in Präsenz im Rahmen der Kernthemen in Dresden statt. Es wurde aktuelle Ergebnisse und Probleme diskutiert und die weiteren Arbeiten besprochen. Weiterhin finden mindestens einmal im Monat virtuelle Treffen zum Austausch statt.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1: Die Untersuchungen zur Zellzyklusregulation werden weitergeführt. Die Untersuchungen werden durch Durchflusszytometrie ergänzt. Dafür werden die bereits etablierten Bestrahlungsprotokolle verwendet. Darüber hinaus werden momentan die Differenzierungsprotokolle von dermalen Stammzellen zu Melanozyten getestet und die Differenzierung sowohl mittels qPCR als auch mittels Immunfärbung verfolgt. AP2: Die Versuche zur RNAseq werden weiter ausgewertet, die Resultate fließen weiter in die Probenauswahl für die „spatial transcriptomics“ ein. Hierfür werden momentan die Probensatz erstellt. Die RNAseq Experimente sollen um bestrahlte Melanozyten erweitert werden und die Bestrahlung von DSCs und Melanozyten um UVA und UVB erweitert werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

- Plitta-Michalak, B., Kolobytnina, K.G., Qin, Q., Jain, I., Chen, IP, Henning, S., Volkmer, B., Greinert, R., Tham, A., Boukamp, P., Rapp, A. Exposure of cells to near-infrared irradiation relaxes chromatin compaction and facilitates recognition of cyclo-butane pyrimidine dimers Scientific Reports accepted.
- Im Rahmen der Öffentlichkeitsarbeit wurde am „Tag der Wissen schaf(f)t“ - CampusDay der TU Darmstadt die Problematik der UV-Strahlung, sowie das aktuelle Projekt der Öffentlichkeit präsentiert. Dabei wurden wissenschaftliche Inhalte für die Allgemeinheit aufgearbeitet präsentiert und für Kinder ein Mitmachstand mit UV-Perlen zum Thema Sonnenschutz angeboten.

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz		Förderkennzeichen: 02 NUK 084A
Vorhaben (Thema/Titel): Verbundprojekt PhyBioN: Physikalische und biologische Charakterisierung nuklearer Neutronen-Photonen Mischfelder, Teilprojekt A		
Themenbereich des Fördervorhabens: 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: 01.01.2025 bis 30.06.2025
Gesamtkosten des Vorhabens: 772.237,50 EUR		Projektleitung: 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 Analysen von DNA Reparaturfoci und des Mikrokernassays nach Neutronenexpositionen von Vollblutproben wurden abgeschlossen. Chromosomale Aberrationen befinden sich noch in der Auswertung. Zytogenetische Marker bestätigten die erhöhte biologische Wirksamkeit von Neutronen im Vergleich zu Photonen. Qualitative Biomarker für DNA Reparaturfoci nach Neutronenexpositionen wurden etabliert und erfolgreich angewendet. Die Referenzdatensätze für Photonenexpositionen wurden für DNA Reparaturfoci um Daten im Niedrigdosisbereich (< 0.25 Gy) ergänzt.

AP 3b: Die bioinformatische Auswertung des ersten Referenzdatensatzes für die Transkriptomanalysen nach Photonenbestrahlung von Vollblut wurde abgeschlossen und publiziert. Die Proben der ersten Neutronenstrahlzeit wurden sequenziert und die Daten ausgewertet. Es wurden deutliche quantitative und qualitative Unterschiede in der Genexpression zwischen Photonen und Neutronen festgestellt. Die Daten werden in der 2. Neutronenstrahlzeit ergänzt und validiert. Für bioinformatische Transkriptomanalysen und die Vergleiche bereits bestehender Datensätze wurde das DoReMiTra package (A curated data package for radiation DOse REsponse Measured In TRAnscriptomics) entwickelt.

AP 3c: Die experimentellen Bedingungen wurden erarbeitet und festgelegt.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP 3a: Finalisierung der Analyse von DNA-Schäden in den mit Neutronen bestrahlten Blutproben und Durchführung der zweiten Neutronenstrahlzeit an der PTB Braunschweig.

AP 3b: Durchführung der zweiten Neutronenstrahlzeit an der PTB Braunschweig. RNA-Sequenzierung und Analyse der mit Neutronen bestrahlten Blutproben. Erstellung eines Manuskripts zur Publikation der Arbeiten zum DoReMiTra package.

AP 3c: Neutronenexposition von Blutproben am TRIGA Forschungsreaktor.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Zahnreich, S.; Bhatti, A.; Ahmad, B.; Drabke, S.; Kaufmann, J.; Schmidberger, H. Effects of Cisplatin on the Radiation Response and DNA Damage Markers in Peripheral Blood Lymphocytes Ex Vivo. *Cells* 2025, 14, doi:10.3390/cells14100682.

Salah, A.; Wollschläger, D.; Callari, M.; Schmidberger, H.; Marini, F.; Zahnreich, S. Genome-wide transcriptomic response of whole blood to radiation. *Sci Rep* 2025, 15, 19840, doi:10.1038/s41598-025-04898-1.

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Technische Universität Dortmund		Förderkennzeichen: 02 NUK 084B
Vorhaben (Thema/Titel): Verbundprojekt: PhyBioN: Physikalische und biologische Charakterisierung nuklearer Neutronen-Photonen Mischfelder, Teilprojekt B		
Themenbereich des Fördervorhabens: 7. Energieforschungsprogramm der Bundesregierung in der nuklearen Sicherheitsforschung und der Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2023 bis 30.09.2026		Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis 30.06.2025
Gesamtkosten des Vorhabens: 387.142,00 EUR		Projektleitung: 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.

Als Grundlage dafür wird ein Auslesesystem aufgebaut, welches für untereinander vergleichbare Messungen mit verschiedenen Konvertermaterialien benutzt wird.

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: Der erste Prototyp einer integrierenden ladungsempfindlichen Verstärkerplatine wurde gefertigt und getestet. Die dabei aufgefallenen Fehler wurden beim Design eines zweiten Prototypen behoben, der gerade getestet wird. Die Digitalisierung des Ausgangssignals der Platine wurde im Rahmen einer Bachelorarbeit (K. Yesilyurt) mittels eines FPGA-basierten Systems umgesetzt.

Da Messungen des Neutronenflusses in der thermischen Säule des TRIGA Forschungsreaktors an der Uni Mainz im vergangenen Berichtszeitraum gezeigt haben, dass zur positiven Identifizierung von Neutronen eine Analyse der Pulsform des Detektors notwendig ist, wird derzeit eine neue Verstärkerplatine entwickelt, die mit Hilfe eines breitbandigen Verstärkers die Signalform erhält und damit eine Pulsformanalyse nach der Messung zulässt. Messungen mit dieser neuen Platine werden von der Optimierung der Auslese eines Oszilloskops profitieren, die im Rahmen einer weiteren Bachelorarbeit (D. Dobrinsky) durchgeführt wurde.

Arbeitspaket 2: Die Simulationsstudien zu den Energiespektren von Neutronen aus verschiedenen Feldern hinter Polyethylen Moderatoren verschiedener Dicke machen sehr gute Fortschritte. Derzeit werden hauptsächlich Neutronenfelder simuliert, die den Referenzfeldern an der PTB entsprechen, um dort geplante Messungen vorzubereiten.

Im physikalischen Praktikum der TU Dortmund steht eine RaBe-Neutronenquelle zur Verfügung, die, in Absprache mit der Praktikumsleitung, für Messungen mit Neutronendetektoren in beiden Arbeitspaketen benutzt werden kann. Um eine Erwartung für die Dosisraten und Energiespektren des Neutron-Photon-Mischfeldes zu bekommen, wird die Quelle gerade im Rahmen einer Masterarbeit (K. Laß) simuliert.

Die Auswertung der im vergangenen Berichtszeitraum durchgeführten Messungen der Dosisrate entlang der thermischen Säule des TRIGA Forschungsreaktors an der Uni Mainz ist weit fortgeschritten. Dabei wurde eine systematische Untersuchung des Regenerationsverhaltens von TL-DOS Detektoren durchgeführt, die selbst bei hohen Neutronendosen zeigt, dass die Detektoren komplett regeneriert und in ihren Ausgangszustand zurück versetzt werden können. Des Weiteren wurde das Untergrundmodell für Glühkurven untersucht, welches bei der Auswertung von Personendosimetern desselben Typs verwendet wird. Das Modell wurde für die Form der Glühkurven bei Neutronenexposition angepasst, um die im Vergleich zur Routinedosimetrie höhere Auslesetemperatur und längere „Region of Interest“ zu berücksichtigen. Die Auswertung der Messdaten zeigt einen Verlauf der Dosisrate von Photonen und Neutronen entlang der thermischen Säule des Reaktors, die vorigen Aktivierungsmessungen quantitativ entspricht. Die endgültige Kalibration der Dosisauslese der Detektoren, insbesondere für die Neutronendosis, steht noch aus. Die Planung von Messungen zur Bestimmung der energieabhängigen Detektorantwort (Response) in den Referenzfeldern der PTB hat begonnen. Es wird erwartet, dass erste Messungen im zweiten Halbjahr 2025 durchgeführt werden können.

4. Geplante Weiterarbeiten

Arbeitspaket 1: Nach Abschluss der Charakterisierung des 2. Prototypen der integrierenden Verstärkerplatine beginnt die Entwicklung einer RF-Verstärkerschaltung, welche mit Hilfe der Pulsformanalyse eine positive Identifizierung von Neutronensignalen ermöglichen wird. Die Analysesoftware wird, aufbauend auf den Ergebnissen einer kürzlich abgeschlossenen Doktorarbeit außerhalb des Projektes optimiert, um eine schnelle Auswertung von Messergebnissen zu ermöglichen. Danach wird die RF-Verstärkerplatine in Messungen mit der an der TU Dortmund vorhandenen RaBe-Neutronenquelle charakterisiert.

Parallel dazu werden Arbeiten zur Herstellung eines Neutronenkonverters aufgenommen, der ^6LiF benutzt. Hierbei wird zunächst das vorhandene ^6LiF Pulver bearbeitet (Mörsern, Filtern) werden müssen, da die mittlere Korngröße die optimale Dicke eines Li-basierten Konverters überschreitet. Ziel ist eine Schichtdicke von etwa $30\mu\text{m}$. Wenn ein Li-basierter

Konverter vorliegt, werden Messungen zur Charakterisierung zunächst mit Hilfe der RaBe-Quelle durchgeführt.

Damit folgen die weiteren Arbeiten dem in der Projektskizze 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 die Simulation erweitert, um das Ansprechvermögen eines LiF-Detektors aus dem TL-DOS Dosimetersystem widerzuspiegeln.

Weiterhin sind Messungen in den Referenzfeldern der PTB in Planung, die sowohl zur Kalibration der Neutronendosis der TL-DOS Detektoren in realistischen Neutronenfeldern dienen, als auch der Bestimmung der energieabhängigen Detektorantwort. Hierzu werden, in mehreren Bestrahlungskampagnen, ein Spaltspektrum benutzt, welches dem Neutronenfeld im TRIGA Reaktor ähnelt und damit zur Kalibration der Dosismessung benutzt werden kann, sowie mehrere monoenergetische Felder benutzt, anhand derer das energieabhängige Ansprechvermögen von ^6LiF untersucht werden kann.

Auch die Arbeiten in Arbeitspaket 2 folgen damit dem in der Projektskizze festgelegten Zeitplan.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: MPA Universität Stuttgart		Förderkennzeichen: 02 NUK 085
Vorhaben (Thema/Titel): NuSSKo: Nutzung der ungerichteten Strahlung nuklearer Prozesse für die Sicherheitsbewertung von Komponenten		
Themenbereich des Fördervorhabens: 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: 01.01.2025 bis 30.06.2025	
Gesamtkosten des Vorhabens: 556.502,95 EUR	Projektleitung: Dr. K. Sophia Ungermann	

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 Strahlungsfeldberechnungen unter Verwendung des SERPENT-Modells mit realistischen Materialeigenschaften des RDB weiter verfeinert. Auf der Grundlage der im Serpent-Kurs erworbenen Kenntnisse wurden detaillierte Simulationen unter Reaktorbetriebsbedingungen durchgeführt. Es wurde eine optimierte Strategie implementiert, um Herausforderungen wie komplexe Abschirmungseffekte und Berechnungsbeschränkungen zu überwinden. Die Simulationen erzeugten erfolgreich hochauflösende Strömungsverteilungen an der RDB-Innenwand, wodurch die relativen Fehler erheblich reduziert wurden. Darüber hinaus ermöglichte der Ansatz eine effektive Lokalisierung von Rissen in der Zielregion durch den Vergleich von Neutronenflussunterschieden zwischen beschädigten und unbeschädigten RDB-Szenarien. Die gewonnenen Daten zur Flussvariation werden derzeit für die laufenden Tomographie-Kollimationsarbeiten zur Verbesserung der Abbildungsgenauigkeit genutzt. Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden auf dem 18. Internationalen Symposium über Reaktordosimetrie vorgestellt und ein Artikel wurde als ausgewählter technischer Beitrag eingereicht.

In AP3 wurden weitere Möglichkeiten zur Simulation der Abbildung mit Gammastrahlen mit SERPENT untersucht. Hierbei wurde u.a. versucht den Einfluss des RDB-Materials zu betrachten. Allerdings stellt die Photonenstatistik weiterhin eine große Hürde dar, sodass die Simulationen keine zufriedenstellenden Ergebnisse ergaben.

Weiterhin wurden defektbehaftete Testkörper gefertigt und zunächst gewöhnliche CT-Aufnahmen selbiger durchgeführt, um Vergleichsaufnahmen für mögliche weitere Experimente zu erhalten. Zudem wurden erste einfache Versuche der Abbildung von Fehlstellen in Bauteilen in einer CT mittels eines durch Wasser erzeugten Streufeldes durchgeführt.

4. Geplante Weiterarbeiten

In den nächsten Schritten des AP 2 werden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um zu bewerten, wie verschiedene Rissmerkmale und deren Positionen den Neutronenfluss und die Nachweisfähigkeit beeinflussen. Im Rahmen der Studie wird die modellierte Geometrie auch auf die gesamte Dicke des Reaktordruckbehälters (RDB) ausgedehnt, um die Nachweisbarkeit von Defekten über die Behälterwand hinaus besser beurteilen zu können. Darüber hinaus werden die Simulationen auf die Bedingungen bei abgeschaltetem Reaktor ausgedehnt, was eine kombinierte Analyse des Neutronen- und Photonenflusses ermöglicht. Schließlich werden die gesammelten Daten analysiert, um die laufende Entwicklung von Tomographie-Kollimationstechniken zur Verbesserung der Abbildungsgenauigkeit voranzutreiben.

Von der experimentellen Seite (AP3) soll ein Streufeld genutzt werden, um mögliche Abbildungen von Defektgeometrien zu erhalten und damit eine realitätsnahe Machbarkeit der Nutzung ungerichteter Strahlung zu demonstrieren. Zudem wird die Realisierbarkeit von aussagekräftigen Kleinwinkel-CT-Aufnahmen geprüft.

5. Berichte, Veröffentlichungen

AP2: Präsentation der Arbeit auf dem Eighteenth International Symposium on Reactor Dosimetry, das vom 18. bis 23. Mai 2025 im Francis Marion Hotel in Charleston, South Carolina, stattfand. Der Artikel wurde als ausgewählter Fachartikel eingereicht.

AP2: Vortrag auf dem Doktorandenseminar in Trier, 21.-24. Juli 2025

AP3: Vortrag auf dem Doktorandenseminar in Achenkirch, 27.-30. Januar 2025

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Klinikum der Universität München (Partnerstandort KUM)		Förderkennzeichen: 02 NUK 086A
Vorhaben (Thema/Titel): Verbundprojekt SeniRad: Strahlungsinduzierte Seneszenz: Implikationen für Normalgewebstoxizität und Tumorthherapie-Versagen, Teilprojekt A		
Themenbereich des Fördervorhabens: 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: 01.01.2025 bis 30.06.2025	
Gesamtkosten des Vorhabens: 427.584,00 EUR	Projektleitung: 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 Gewebsregenerierung 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 Vorbereitung der gemeinsamen methodischen Publikation zur strahlungsinduzierten Seneszenz wurde im Berichtszeitraum deutlich vorangetrieben. Für diese Arbeiten sowie für die weiteren geplanten Projektaktivitäten wurden Verfahren zur durchflusszytometrischen Anreicherung seneszenten Zellen für RNA-Sequenzierungsexperimente (in Zusammenarbeit mit dem Partnerstandort HMGU) sowie zu scRNA-Sequenzierungen (in Zusammenarbeit mit dem Partnerstandort CUB) optimiert. Verschiedene etablierte Nachweisverfahren für Seneszenz (C₁₂-FDG-FACS, Senescent-Green-FACS, GLF16-FACS) wurden in diesem Zusammenhang hinsichtlich ihrer Eignung für nachfolgende Transkriptomanalysen systematisch verglichen.

In Zusammenarbeit mit dem Partnerstandort HMGU wurden die bestehenden klinischen HNSCC-Kollektive erweitert. Für das definitiv-radiochemotherapierte HNSCC-Kollektiv wurden Gewebeproben von n=38 HNSCC-Patient*innen aufgearbeitet, und der 3'RNA-Sequenzierungsdatensatz für das adjuvant radiochemotherapierte HNSCC-Kollektiv wurden durch die Generierung von Daten für weitere n=50 Patient*innen komplementiert.

Eine mit dem Projekt eng verwandte Publikation wurde finalisiert, eingereicht und befindet sich aktuell im Begutachtungsverfahren. Die Studie analysiert in realen klinischen Proben von Brustkrebspatientinnen die frühen lokalen Immunantworten nach intraoperativer Radiotherapie (IORT). Durch multiparametrisches Immunmonitoring, Cytokin- und Transkriptom-Analysen konnten wichtige Mechanismen der Immunaktivierung in bestrahltem Normalgewebe aufgezeigt werden. Die Ergebnisse untermauern den Einfluss strahleninduzierter zellulärer Seneszenz auf die frühe Immunmodulation im postoperativen Wundmilieu und liefern damit relevante Hinweise für die Weiterentwicklung kombinierter Radio- und Immuntherapiestrategien.

Die Promotionskandidatin hat außerdem zur Fertigstellung einer methodischen Publikation aus dem Vorgängerprojekt 02NUK061C beigetragen, die sich derzeit nach Einreichung in der Revision befindet; hierfür wurden ergänzende Experimente durchgeführt.

Im Rahmen von QAP3 (Nachwuchsförderung und Ausbildung) absolvierte die Promotionskandidatin des Partnerstandorts KUM vom 09.-17.02.2025 einen Laboraufenthalt am Partnerstandort IFZ, um Analysen zu metabolischen Veränderungen während der strahlungsinduzierten Seneszenz durchzuführen. In diesem Zusammenhang erlernte sie den theoretischen und praktischen Umgang mit dem Seahorse-Analyzer, der jetzt am Standort KUM fortgesetzt werden soll. Darüber hinaus schloss sie eine theoretisch-praktische Schulung für die eigenständige Bedienung des FACS-Sorters der LMU Core Facility erfolgreich ab und ist nun für den eigenständigen User-Betrieb legitimiert.

Sonstiges:

Das Halbjahrestreffen des Verbunds fand gemeinsam mit dem Projekt STRATUM (02NUK087) vom 03.-04.07.2025 in Berlin statt. Für den Partnerstandort KUM nahmen Nikko Brix, Katharina Gehr und Kirsten Lauber (Projektleiterin) teil.

4. Geplante Weiterarbeiten

Das Projekt wird – wie im Projektantrag geplant – weiterbearbeitet. Zu den nächsten Schritten gehört die Vorbereitung der FACS-sortierten seneszenten Zellpopulationen für scRNA-Sequenzierungsexperimente 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. Diese wurde bereits berichtet.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Kongressbeiträge

Gehr K, Heid E, Hehlhans S, Anders H, Ketheeswaranathan V, Astaburuaga-García R, Sieber A, Klinger B, Blüthgen N, Conrad T, Hess J, Zitzelsberger H, Rödel F, Klein D, Jendrossek V, Lauber K

Analyse der strahlungsinduzierten Seneszenz in vitro

DEGRO Jahrestagung 2025

Tiefenthaller A, Brix N, Hennel R, Pazos M, Kost B, Rack B, von Bodungen V, Wuerstlein R, Ruehle P, Frey B, Unger K, Dankó B, Selmansberger M, Hess J, Zitzelsberger H, Gaipl U, Harbeck N, Belka C, Scheithauer H, Lauber K

Intraoperative radiotherapy (IORT) induces local and systemic immune effects in breast cancer patients

International Wolfsberg Meeting on Molecular Radiation Biology/Oncology 2025

Publikationen

Im Berichtszeitraum keine

Fertiggestellte Abschlussarbeiten (B.Sc., M.Sc., Dr. med., Dr. rer. nat.)

Bisher keine

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Helmholtz Zentrum München (Partnerstandort HMGU)		Förderkennzeichen: 02 NUK 086B
Vorhaben (Thema/Titel): Strahlungsinduzierte Seneszenz: Implikationen für Normalgewebstoxizität und Tumorthherapie-Versagen (SeniRad)		
Themenbereich des Fördervorhabens: 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: 01.01.2025 bis 30.06.2025
Gesamtkosten des Vorhabens: 428.051,00 EUR		Projektleitung: 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 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 Projektpartner 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. Es wurden neben Bestrahlung mit 4 Gy und 8 Gy die chemische Seneszenz-Induktion mit den Chemotherapeutika Etoposid, Cisplatin und dem CDK4/6 Inhibitor Palbociclib etabliert. Für die Generierung von Transkriptomdaten wurde basierend auf dem Nachweis von SA- β -Gal ein FACS-Protokoll für die Zellsortierung seneszenten und viabler, nicht-seneszenten Zellpopulationen etabliert und optimiert. Die isolierten RNA-Proben wurden einer Qualitätsanalyse unterzogen, um im nächsten Schritt erste Sequenzierungsbibliotheken für die 3'RNA-Sequenzierung generieren zu können.

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. Für die Erweiterung der Patientenkollektive in Kooperation mit der LMU wurden für das definitive HNSCC-Kollektiv Gewebeblöcke von n=38 HNSCC-Patienten aufgearbeitet. Der 3'RNA-Sequenzierungsdatensatz für das adjuvante HNSCC-Kollektiv wurden durch die Generierung von Daten für weitere n=50 Patienten komplementiert.

Sonstiges:

Am 24.03.2025 begann der im Rahmen des medizinischen Doktorandenprogramms an der LMU (FöFoLe) eingeworbene Medizindoktorand, Paolo Pacchioni, unter Anleitung der Nachwuchswissenschaftlerin Heike Anders mit der Bearbeitung eines im SeniRad-Projekt eingebundenen Doktorandenprojekts.

Das 2. Jahrestreffen des Verbunds fand gemeinsam mit dem Projekt STRATUM (02NUK087) am 03.-04.06.2025 in Berlin (Charité) statt. Für den Partnerstandort HMGU nahmen Heike Anders, Julia Hess, Paolo Pacchioni, Daniel Samaga und Horst Zitzelsberger teil.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die geplante Weiterarbeit erfolgt gemäß dem Arbeitsprogramm. Die Untersuchungen zur Seneszenzinduktion und Charakterisierung verschiedener Zelltypen in QAP1.1 werden fortgeführt, um weitere Seneszenzstimuli und Zelllinien ergänzt und RNA-Sequenzierungsdaten generiert. In QAP1.3 werden die Erweiterung der Patientenkollektive und die bioinformatische Analyse publizierter Seneszenzprogramme weitergeführt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Veröffentlichung: Balancing barriers: Family, career, and gender equality in radiation oncology and radiation research-An interdisciplinary prospective survey among the young workforce. Trommer M, Grohmann M, Fabian A, Ehret F, Hess J, Rückert M, Matschke J, Stefanowicz S, Rühle A, Ferdinandus S, Merten R, Besserer A, Schmidt L, Sperk E, Depardon A, Putz F, Petersen C, Haderlein M, Schröder A, Weissmann T, Deloch L. Strahlenther Onkol. 2025 May 27. doi: 10.1007/s00066-025-02402-2.

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Universitätsklinikum Essen, Institut für Zellbiologie, Virchowstr. 173, 45122 Essen (Partnerstandort IFZ)		Förderkennzeichen: 02 NUK 086C
Vorhaben (Thema/Titel): Strahlungsinduzierte Seneszenz: Implikationen für Normalgewebstoxizität und Tumorthherapie-Versagen SeniRad		
Themenbereich des Fördervorhabens: 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: 01.01.2025 bis 30.06.2025
Gesamtkosten des Vorhabens: 385.312,00 EUR		Projektleitung: 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 und QAP3 vorgestellt.

Die *in vivo* und *in vitro* Arbeiten zur phänotypischen Charakterisierung der strahlungsinduzierten Seneszenz in unterschiedlichen Normalgewebszellen (Epithelzellen, Fibroblasten und Endothelzellen sowie Keratinozyten) in Abhängigkeit von der spatio-temporalen Dynamik sowie der Dosis wurden gemäß dem Arbeitsprogramm weiter fortgeführt. Dabei ist die Etablierung von verschiedenen Ko-Färbungen am bestrahlten Maus-Lungengewebe überwiegend abgeschlossen, so dass zeitnah mit der Analyse des zeitlichen Verlaufs der Zelltyp-spezifischen Seneszenzinduktion in diesen Geweben begonnen werden kann. Die statistische Absicherung der *in vitro* Ergebnisse (Messung weiterer biologischer Replikate) wurde fortgesetzt und ist Gegenstand aktueller Untersuchungen. Die Doktorandin des Partners LMU, Frau Katharina Gehr, erlernte im Rahmen eines Laboraufenthaltes am IFZ Essen die Durchführung metabolischer Messungen am Seahorse Analyzer™, und erhielt erste Daten für verschiedene Normal- und Tumorgewebszellen. Außerdem führte sie gemeinsam mit der IFZ Doktorandin Vaanilaa Ketheeswaranathan Viabilitäts- und Proliferations-Messungen an verschiedenen Zellen durch, um diese Messungen zwischen IFZ und LMU zu harmonisieren. Gleichzeitig konnte die IFZ-Doktorandin Frau Vaanilaa Ketheeswaranathan von Frau Gehr das am LMU etablierte Seneszenz-Protokoll mittels Durchflusszytometrie erlernen. In Fortsetzung der Arbeiten im Verbund ZiSStrans wurde ein erweitertes, detailliertes Protokoll zur vertieften Immunphäotypisierung humaner Proben mittels *Multicolour Flow Cytometry* etabliert, das u.a. zur immunologischen Typisierung prätherapeutischer Blutproben des prospektiven ZiSStrans Patientenkollektivs eingesetzt werden soll. Die erhaltenen Daten können dann mit den im Konsortium erarbeiteten Signaturen (z.B. Seneszenz, Zytokine) und den Behandlungsergebnissen (Effektivität, Toxizität) korreliert werden.

Die naturwissenschaftliche Doktorandin (des AP1) Frau Vaanilaa Ketheeswaranathan nahm weiterhin regelmäßig an den Veranstaltungen der Graduiertenschule BIOME (thematischer Schwerpunkt: Radiation Science in Zusammenarbeit mit dem DFG Graduiertenkolleg GRK 2762) teil, einschließlich des GRK *Kick-off Meetings* im April in Essen (Poster-Präsentation) (QAP3.1/3.2). Zusätzliche Weiterbildungsveranstaltungen (QAP3.3) waren: Fortbildung für Tierexperimentatoren und Tierschutzbeauftragte im März, sowie Teilnahme am Seminar ‚Gute wissenschaftliche Praxis‘. Die Projektleiterin V. Jendrossek nahm als Expertin an einer online Veranstaltung der jDeGBS zur Nachwuchsförderung teil.

Sonstiges: Laboraustausch mit Partner LMU München: Aufenthalt K. Gehr (Doktorandin Partner LMU) 09.-17.03.25 am IFZ Essen. Für den Partnerstandort IFZ nahmen V. Ketheeswaranathan (Doktorandin), D. Klein und V. Jendrossek (Projektleiterinnen) im Mai an den Kernthemen 2025 in Dresden teil. An der DeGBS 2025 in München nimmt V. Ketheeswaranathan mit zwei Poster-Präsentationen teil (Zusage für einen Travel Grant).

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Weiterarbeit folgt dem Arbeitsprogramm.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Kongressbeiträge und eingeladene Vorträge (2025)

- Gehr K, et al., Ketheeswaranathan V, ...Zitzelsberger H, Rödel F, Klein D, Jendrossek V, Lauber K. Analyse der strahlungsinduzierten Seneszenz *in vitro*. DEGRO 2025, Dresden (Poster)
- Gockeln L. *et al.* Regulatory T Cell Dynamics in Radiation-Induced Pneumopathy: New Insights and Potential Implications for Targeted Therapy. DEGRO 2025, Dresden (Vortrag)
- Bocci IA, et al..., Jendrossek V, Wirsdörfer F. Targeting macrophages in HNSCC by CSF1R inhibition enhances radiotherapy response but induces compensatory mechanisms. DEGRO 2025 (Vortrag)

- Gockeln L., *et al.*, Jendrossek V, Wirsdörfer F: New insight into the role of CD4⁺ regulatory T cells in radiation-Induced pneumopathy and potential implications for targeted therapy. Wolfsberg-Meeting 2025 (Poster)

Publikationen und abgeschlossene Doktorarbeiten (2025)

Entfällt (zu diesem Zeitpunkt des Projektes).

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Johann Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main, Klinik für Strahlentherapie und Onkologie (Partnerstandort UKF)		Förderkennzeichen: 02 NUK 086D
Vorhaben (Thema/Titel): Strahlungsinduzierte Seneszenz: Implikationen für Normalgewebstoxizität und Tumortherapie-Versagen SeniRad		
Themenbereich des Fördervorhabens: 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: 01.01.2025 bis 30.06.2025	
Gesamtkosten des Vorhabens: 359.326 EUR	Projektleitung: 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

An einem Panel von Zelllinien der Kopf-Halsregion (HNSCC) mit definierter Strahlensensibilität und HPV-Status wurde das Ausmaß einer Fibroblasten-Polarisierung mit konditioniertem Medium (Kulturüberständen) im Vergleich zur Gabe von rekombinantem Interleukin-1 (IL-1a) weiter analysiert. Dazu erfolgte eine Harmonisierung der Versuchprotokolle mit der Arbeitsgruppe Selmansberger (STRATUM Projekt), Isolierung von RNA-Proben in Dreifachbestimmungen und Übersendung an das HMGU zur Library-Präparation, anschließender Next-Generation-Sequenzierung (NGS) und Auswertung mittels Bioinformatik. Für eine Bestätigung des Fibroblasten-Phänotyps nach Zugabe der konditionierten Medien HPV-positiver und -negativer Linien erfolgte die Etablierung eines funktionellen Assays, der mittels spezifischer Kontraktion einer Kollagenmatrix insbesondere den myofibroblastischen Subtyp detektiert. In Vorbereitung der Messung des Ausmaßes einer radioinduzierten Seneszenz der Fibroblasten wurde zudem ein Vergleich von zwei Methoden zur Durchflussszytometer-basierten Detektion seneszenten Zellen (C₁₂-FDG mit Aqua LIVE/DEAD Färbung vs. Senescence-Green) durchgeführt. Beide Methoden zeigten konsistente Befunde, allerdings bietet die Anwendung von Senescence-Green den Vorteil, dass die behandelten Zellen für nachfolgende Einzelzellanalysen (scRNAseq oder Flow-Sorting) geeignet bleiben. Schließlich wurden im Rahmen eines Laborbesuchs (Frau Katharina Gehr, LMU) und in Vorbereitung einer gemeinsamen Publikation die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) und die Autofluoreszenz in Zellen des Normalgewebes (Endothelzellen, Epithelzellen und Fibroblasten) mittels 2',7'-Dichlorodihydrofluorescein Diacetat (DCFH-DA)-Färbung an den Tagen 1, 2, 4 und 7 nach Bestrahlung quantifiziert. Dabei zeigte sich eine ausgeprägte ROS Induktion in allen Zellen des Normalgewebes, die konsistent mit der durchflussszytometrischen Bestimmung der Seneszenz-Induktion war.

4. Geplante Weiterarbeiten

Wir erwarten umfangreiche Sequenzierungsdaten von Fibroblastenkulturen, die mit unterschiedlichem konditioniertem Medium behandelt wurden. Für die Validierung möglicher differentieller Gensignaturen sind quantitative PCR-Untersuchungen und proteinbiochemische Methoden (ELISAs, Western Blot-Analysen) etabliert und werden auf ausgewählte Faktoren angewendet. Zudem werden Fibroblasten Zellkulturen bestrahlt und in Abhängigkeit von der Polarisation die Induktion einer Seneszenz (Live cell-Imaging, Nachweis von b-Galactosidase, Western Blot-Analysen, Durchflussszytometrie) geprüft. Des Weiteren sind Optimierungen des Kollagen-Gel-Kontraktion-Assays und Experimente mit weiteren Zelllinien und zusätzlichen Bedingungen geplant.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Kongressbeiträge 31. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) Dresden.

- Heid E, Hehlhans S, Issing C, Lauber K, Zitzelsberger H, Rödel C, Rödel F. Einfluss des HPV-Status von HNSCC-Zellen auf die Polarisation tumorassoziierter Fibroblasten. Strahlenther Onkol 2025 (Suppl 1) 201:S193.
- Gehr K, Heid E, Hehlhans S, Anders H, Ketheeswaranathan V, Astaburuaga R, Sieber A, Klinger B, Blüthgen N, Conrad T, Hess J, Zitzelsberger H, Rödel F, Klein D, Jendrossek V, Lauber K. Analyse der strahlungsinduzierten Seneszenz in vitro. Strahlenther Onkol 2025 (Suppl 1) 201:S45.
- Hehlhans S, Heid E, Gehr K, Rödel C, Lauber K, Rödel F. ROS- und Autofluoreszenz-Messung zur Bestimmung der Seneszenz von Brustkarzinomzellen nach Bestrahlung. Strahlenther Onkol 2025 (Suppl 1) 201:S.188.

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Charite – Universitätsmedizin Berlin (Partnerstandort CUM)		Förderkennzeichen: 02 NUK 086E
Vorhaben (Thema/Titel): Verbundprojekt SeniRad: Strahlungsinduzierte Seneszenz: Implikationen für Normalgewebstoxizität und Tumorthherapie-Versagen, Teilprojekt E		
Themenbereich des Fördervorhabens: 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: 01.01.2025 bis 30.06.2025
Gesamtkosten des Vorhabens: 195.575,64 EUR		Projektleitung: 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

Etablierung von CyTOF Assays für die Messung von relevanten Signaltransduktionswegen, DNA-Damage-Pathways, Zellzyklus sowie weiterer Phenotypen

Im Berichtszeitraum wurden relevante Antikörper zur gleichzeitigen Messung verschiedener Signalwege zusammengestellt und teilweise gelabelt, um ein Panel zur Phenotypisierung und Messung von Signalwegskomponenten zu etablieren. Um das Panel zu testen, wurden Zelllinien mit verschiedenen Perturbationen versehen, die definierte Signale auslösen. Eine Zelllinie mit dem FUCCI-System, das die Messung des Zellzyklus über zwei Fluoreszenzsignale erlaubt, wurde genutzt, um Zellen in verschiedene Zellzyklusphasen zu sortieren. Die Zellen aus den unterschiedlichen Bedingungen wurden mit Kombinationen aus verschiedenen Metallisotopen markiert, die als Barcode dienen, und gepoolt. Danach wurden sie mit dem Panel gestained und dann im CyTOF gemessen, und damit das Panel validiert. Insgesamt zeigte sich, dass die CyTOF Signale äußerst spezifisch waren und das Panel weitestgehend gut funktioniert. Nur bei einigen Signalen müssen die Antikörper neu gelabelt oder neu titriert werden, was im derzeit geschieht.

Etablierung transkriptioneller Signaturen der Seneszenz

Im Berichtszeitraum wurde weiter an der Generierung transkriptioneller Signaturen der Seneszenz gearbeitet. In Zusammenarbeit mit der LMU und dem HMGU wurden weitere Vorversuche unternommen und die Qualität der RNA nach Fixierung und FACS untersucht. Auch wurden Vorexperimente zur scRNA-Seq mit dem "FLEX"-Kit durchgeführt, so dass die Hauptexperimente in der nächsten Berichtsperiode durchgeführt werden können.

Untersuchung von Signaturen der Strahlenresistenz

Es wurden zusammen mit LMU weitere Untersuchungen hinsichtlich der Signaturen zur Strahlenresistenz unternommen. Insbesondere wurden Messungen, die die mechanistische Verbindung der Genexpressionssignaturen mit den Signalwegen sowie dem DNA-Damage-Signaling aufklären, unternommen. Hier wurden FACS-basierte Assays sowie Zytokinmessungen an Proben, die am LMU generiert wurden, durchgeführt und ausgewertet. Die Ergebnisse sind vielversprechend und sollen in die Publikation einfließen.

Sonstiges

CUB hat das Konsortialmeeting für das 1. HJ 2025 in Berlin organisiert (3.-4.7.). Hier wurden von allen Teilnehmenden die Projektfortschritte berichtet und insbesondere wichtige Details der Zusammenarbeit abgesprochen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im 2. HJ 2025 die Publikation zur inflammatorischen Signatur finalisiert und eingereicht werden. Auch sollen die Arbeiten zur Etablierung einer Seneszenzsignatur weitergeführt werden. Parallel dazu werden die Methoden zur CyTOF-Probenaufbereitung weiter verbessert und die Analysemethoden und Modellierungsmethoden verfeinert.

5. Berichte, Veröffentlichungen

- keine

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Helmholtz Zentrum München GmbH, Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt		Förderkennzeichen: 02 NUK 087
Vorhaben (Thema/Titel): STRATUM - Bedeutung metabolischer Subtypen in Tumoren für die therapeutische Strahlenantwort		
Themenbereich des Fördervorhabens: 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: 01.01.2025 bis 30.06.2025	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.143.209,00 EUR	Projektleitung: 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

AP1: Zur Evaluierung von digitalen Zytometrie-Algorithmen für die nachfolgende Anwendung zur Adressierung biologischer Fragestellungen, wurden RNA-Sequenzierungsdaten von sog. *in vitro* bulk-Tumor generiert (definierte Mischungen verschiedener Zelltypen). Erste Primäranalysen weisen auf eine hohe Datenqualität hin und qualifizieren den Datensatz für die Evaluierung der verschiedenen bioinformatischen Methoden der digitalen Zytometrie („Dekonvolution“).

AP2: Ein erstes *in vitro* Modelle aus Tumorzellen und Fibroblasten wurde etabliert. Es wurden native Fibroblasten in Zellkulturmedien kultiviert, die zuvor von Tumorzelllinien, die den verschiedenen metabolischen Subtypen zugeordnet sind, konditioniert wurden. Es wurden erste Vorversuche zur Bestrahlung von Fibroblasten und primären tumor-assoziierten Fibroblasten durchgeführt, um deren Strahlenantwort im Folgenden systematisch erfassen zu können. Zur Integration von massenspektrometrischen Metabolit-Level-Daten und RNAseq Daten, wurden verschiedene Konzepte zur Annotation und nachfolgenden Netzwerkintegration weiterentwickelt.

In direkter Zusammenarbeit mit dem SeniRad Projekt und den Projektpartnern aus Frankfurt (Prof. Rödel), wurden RNA-Proben aus Fibroblasten und Tumorzellen ausgetauscht, und RNAseq Daten generiert. Diese Daten werden zur Adressierung von Fragestellungen in SeniRad und STRATUM verwendet und unter Leitung von Dr. Martin Selmsberger bioinformatisch analysiert. Zur Adressierung der von gemeinsamen und individuellen Fragestellungen wurden regelmäßige Besprechungen zwischen den Projektpartnern in SeniRad und der STRATUM Nachwuchsgruppe durchgeführt. Die beiden promovierenden Personen in STRATUM haben neben internen Fortbildungen auch an der einwöchigen CSAMA *biological data science* in Brixen teilgenommen, um die bioinformatische Expertise in der Nachwuchsgruppe weiter auszubauen.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1: Ein detaillierter Analyseplan wurde erstellt und wird aktuell umgesetzt. Es ist geplant die Ergebnisse bis Ende des Jahres in einem Manuskript zusammenzufassen und in einer *peer-reviewed* Fachjournal zur Publikation zu bringen.

AP2: Analyse der vorliegenden RNAseq daten zur Charakterisierung der Fibroblasten nach Inkubation mit MPS-spezifischem konditioniertem Medium. Durchführung der Bestrahlungsversuche von Fibroblasten und Tumorzell-Co-Kulturmodellen. Generierung von

RNA-Sequenzierungsdaten und Erfassung diverser zytometrischer Endpunkte in den *in vitro* Modellsystemen zur nachfolgenden Charakterisierung der Strahlenantwort.

Interaktion SeniRad: Datenanalyse der RNAseq Daten, generiert in den verschiedenen Teilprojekten (München HMGU/LMU, Frankfurt) in SeniRad. Entwicklung fragestellungs-spezifischer bioinformatischer Workflows zur Analyse und Visualisierung.

Weitere Aufarbeitung der asservierten Gewebeproben (Makrodissektion, Nukleinsäureextraktion) zur Erweiterung der klinischen Kollektive.

5. Berichte, Veröffentlichungen

- Kickoff-Meeting 18.-19.07.2024 in Schloss Fürstenried
Präsentation STRATUM Projekt (Vortrag)
- Projekttreffen STRATUM + SeniRad 11./12.12.2024
- Projekttreffen STRATUM + SeniRad 03.07.2025

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf		Förderkennzeichen: 02 NUK 090A
Vorhaben (Thema/Titel): Verbundprojekt NeuStaRT: Neue innovative Strategien zur Radiosensitivierung von Medulloblastomen, Teilprojekt A		
Themenbereich des Fördervorhabens: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2024 bis 31.03.2028		Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis 30.06.2025
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.220.135,00 EUR		Projektleitung: 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 / 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

Am 4. März hat das erste Online-Meeting im Rahmen des NeuStaRT-Projektes mit den Projektbeteiligten vom UK Essen und Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf und Vertreterinnen des PTKAs stattgefunden.

Der Tierversuchsantrag (TV-A) für das Teilprojekt 2 (Neurokognition) wurde erfolgreich bei der Behörde für Justiz und Verbraucherschutz eingereicht und nach eingehender Revision am 14. Mai 2025 endgültig genehmigt. Dies stellt einen bedeutenden Meilenstein für das Projekt dar. Aktuell laufen intensive und hochproduktive Abstimmungsgespräche mit unseren zentralen Kooperationspartnern Dr. Fabio Morellini und PD Dr. Frenzel, um die Umsetzung des ersten Pilotversuchs vorzubereiten.

Auch der Tierversuchsantrag zum Teilprojekt 1 (Radiotherapie und PARP-Inhibition) wurde bei der zuständigen Behörde eingereicht und befindet sich derzeit im Begutachtungsprozess. Im Rahmen der methodischen Weiterentwicklung reiste Frau Nele Köppen im Mai nach Heidelberg zum DKFZ, um dort unter Anleitung von Prof. Dr. Pfister's Team die anspruchsvolle Technik der intrakraniellen Injektionen zu erlernen und somit wertvolle Expertise für unser Projekt zu gewinnen.

Parallel dazu schreiten die Etablierungsarbeiten in beiden Teilprojekten (TP1 und TP2) mit großem Engagement voran. So wurden bereits erste Forebrain-Organoiden erfolgreich angesetzt, die somit zeitnah für innovative Neurotoxizitätsstudien zur Verfügung stehen. Darüber hinaus werden fortlaufend Foci-Analysen in vitro durchgeführt, um die Datengrundlage für ein geplantes Manuskript zur Radiosensitivierung mittels PARP-Inhibitoren sowohl in vitro als auch ex vivo weiter zu stärken.

Ein weiterer Schwerpunkt liegt aktuell auf der Etablierung und Optimierung des CAM-Assays für primäre und etablierte Zelllinien innerhalb unserer Arbeitsgruppe. In ersten Versuchen ist es uns gelungen, aus Medulloblastom-Zelllinien CAM-Tumoren zu generieren, die eine charakteristische Histologie aufweisen und spezifische Tumormarker exprimieren. Zur präzisen Überwachung des Tumorwachstums während der CAM-Experimente wurden die Medulloblastom-Zelllinien erfolgreich lentiviral mit einem Luciferase- und einem eGFP-Konstrukt transduziert. Ergänzend dazu haben wir in enger Zusammenarbeit mit Dr. Gargioni von der Klinik für Strahlentherapie erste Bestrahlungsversuche der CAM-Tumoren am Kleintierbestrahlungsgerät „SmART“ durchführt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die geplante Weiterarbeit folgt dem Arbeitsprogramm.

5. Berichte, Veröffentlichungen

N. Struve: Vortrag DEGRO 2025; SYM10: Biologie 2 - Neue Aspekte zur Überwindung von Strahlenresistenzmechanismen in Tumoren und ihre Bedeutung für zukünftige Therapiestrategien: *„Strategien zur Verbesserung von Gesamtüberleben und Lebensqualität beim Medulloblastom; von präklinischen Tests bis zu klinischen Studien“*

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Universitätsmedizin-Essen - Universitätsklinikum		Förderkennzeichen: 02 NUK 090B
Vorhaben (Thema/Titel): Verbundprojekt NeuStaRt: Neue innovative Strategien zur Radiosensitivierung von Medulloblastomen, Teilprojekt B		
Themenbereich des Fördervorhabens: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2024 bis 31.03.2028		Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis 30.06.2025
Gesamtkosten des Vorhabens: 531.380,00 EUR		Projektleitung: 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 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 / 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 vertieft und substanzielle Fortschritte in den Teilprojekten (TP) erzielt werden. Ein zentrales Projekttreffen aller Partner fand am 4. März 2025 in virtueller Form statt. Dabei wurden wesentliche Aspekte der weiteren Zusammenarbeit diskutiert sowie spezifische Anforderungen und Strategien für den Technologietransfer abgestimmt.

Im Rahmen dieses Technologietransfers besuchte Herr Rohit Mallick (Doktorand im Teilprojekt 3, Essen) vom 22. bis 24. April 2025 den Standort Hamburg, um die sogenannte Fiber-Assay-Methode zur Analyse von Replikationsstress zu erlernen. Erste Experimente mit dieser Methode werden derzeit in Essen durchgeführt.

Die Charakterisierung verschiedener Medulloblastom-Zelllinien (MB) wurde erfolgreich abgeschlossen und offenbarte deutliche Unterschiede im metabolischen Phänotyp zwischen SHH-assoziierten und Gruppe 3/4-MB-Zelllinien. Parallel hierzu führte Herr Mallick ein Hochdurchsatz-Screening mit einer DNA-Schadensantwort-Wirkstoffbibliothek (823 Substanzen, Selleckchem) nach Photonen- und Protonenbestrahlung durch. Erste Auswertungen dieser Daten identifizieren potenzielle Wirkstoffkandidaten zur Radiosensitivierung, die in nachfolgenden Experimenten weiter validiert werden sollen. Ziel dieser Arbeiten ist es, ein besseres Verständnis der strahleninduzierten Effekte auf Tumorstadium und Metabolismus zu erlangen.

Darüber hinaus werden derzeit Zellproben zu verschiedenen Zeitpunkten nach Bestrahlung gesammelt, um eine longitudinale RNA-Sequenzierungsanalyse (RNA-Seq) durchzuführen. Die daraus gewonnenen Daten sollen potenzielle therapeutische Zielstrukturen für eine Radiosensitivierung von MB-Zelllinien aufdecken. Eine Validierung dieser Targets in klinischen Patientenkohorten ist in Zusammenarbeit mit dem Verbundpartner Herrn Martin Mynarek (Hamburg) vorgesehen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die geplante Weiterarbeit folgt dem Arbeitsprogramm.

5. Berichte, Veröffentlichungen

J. Matschke eingeladener Vortrag auf der Jahrestagung der DEGRO 2025 am 19.06.2025;
Titel: „*Invisible players: tumor metabolism, radiotherapy and the role of extracellular metabolites*“

J. Matschke eingeladener Vortrag auf der Jahrestagung der DEGRO 2025 am 20.06.2025;
Titel: „Karrierewege in der Strahlenbiologie“

J. Matschke eingeladener Vortrag im Rahmen eines Referesherkurses auf der Jahrestagung der DEGRO 2025 am 21.06.2025; Titel: „Einfluss des Metaboloms auf Anti-Tumor Reaktionen und Normalgewebe“

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH Planckstraße 1, 64291 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 091A
Vorhaben (Thema/Titel): Verbundprojekt ENDORSE: Einfluss von (dicht-)ionisierender Strahlung auf die immunmodulatorische Wirkung des Komplementsystems: Neue Perspektiven für Gesundheitsschutz und Tumorthherapie, Teilprojekt A		
Themenbereich des Fördervorhabens: 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: 01.01.2025 bis 30.06.2025	
Gesamtkosten des Vorhabens: 782.706,00 EUR	Projektleitung: 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

In vitro Untersuchungen in MN/MCA1 Zellen haben gezeigt, dass strahleninduziert die sog. mitotische Katastrophe eintritt, wodurch Zelltod oder andere Prozesse verzögert werden. Marker für Apoptose, Nekroptose, Ferroptose und Autophagie wurden erfolgreich getestet. Der Zusammenhang von freigesetzten Gefahrensignalen (z.B. HMGB1, Calreticulin) und mitotischer Katastrophe wird aktuell untersucht. Die Untersuchung der Expression von Oberflächenmolekülen, die relevant für Immunogenität sind (MHC I, RAE-1 und PD-L1), ist in Arbeit. Weitere Proben zur Bestimmung von Neoantigenen wurden auch in zwei Vergleichszelllinien gesammelt. Weiterhin wurde eine strahleninduzierte Aktivierung von Komplement (Deposition von C3b, Freisetzung von C3a) mittels Durchflusszytometrie in MN/MCA1 Zellen zwar beobachtet, aber sie fiel ohne Zugabe von Serum, das Komplementfaktoren enthält, gering aus. Das deutet darauf hin, dass Komplement primär systemisch, nicht im Tumor, produziert wird. Ein weiterer Aktivierungsweg des Komplements, die Expression von Sialinsäure, wurde mit Durchflusszytometrie gemessen. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Bestrahlung zu einer Veränderung der Glykosylierungsmuster und damit potenziell zu einer veränderten Aktivierung von Komplement führen kann. Die Auswirkungen von hypoxischen Bedingungen auf Metastasierung sind in Sarkomen von besonderem Interesse. Dies hat die fortgeführte Analyse der Vaskularisierung in unserem Tumormodell bestätigt. Eine verbesserte Analyse der CXCR4 Expression ergab im Vergleich zu Röntgenbestrahlung einen niedrigeren Anteil von CXCR4-positiven Zellen nach Kohlenstoffionenbestrahlung in normoxischen sowie hypoxischen Bedingungen. Dies deutet auf eine weniger starke Förderung von Metastasierung nach Kohlenstoffionenbestrahlung hin, unabhängig von der Sauerstoffpräsenz.

In vivo wurde nach Auswertung des ersten Röntgen-Experiments ein reduziertes Wachstum in den bestrahlten Tumoren beobachtet, ebenso ein signifikant niedrigeres Ausmaß an Metastasierung. Metastasierung in die Leber wurde nicht detektiert. In keinem Fall wurde jedoch ein Unterschied zwischen den Genotypen festgestellt; ein in sich konsistentes Ergebnis, das aber nicht den Erwartungen entspricht (basierend auf Magrini, 2021). Daher wurden weitere (Pilot)Experimente durchgeführt um die Unterschiede des Tumorwachstums zwischen Wildtyp- und dem C3^{-/-} Modell besser darzustellen zu können; dabei wurden verschiedene Injektionsstellen und -volumina getestet. Die Immunphänotypisierung von Tumor-infiltrierenden Immunzellen ist nun etabliert, und kann in den Hauptversuchen eingesetzt werden. Die Komplementaktivierung (C3b, C3a) wurde in Wildtyp- und C3^{-/-} Mäusen mittels Immunofluoreszenz überprüft. Die C3a Freisetzung und C3b Deposition konnte in Wildtyp Tumoren gezeigt werden, und wie erwartet nicht in C3^{-/-} Tumoren.

4. Geplante Weiterarbeiten

In *in vitro* Untersuchungen an MN/MCA1 Zellen soll die Rekrutierung von Natürlichen Killerzellen durch Komplementfaktoren sowie die Komplementaktivierung in hypoxischen Zellen nach Bestrahlung untersucht werden. Zur Bestimmung von Neoantigenen werden die gesammelten Tumorproben mittels einer whole exome Sequenzierung mit AP3 untersucht. Das Glykosylationsmuster auf Tumorzellen wird mittels Massenspektroskopie und/oder laserinduzierter Fluoreszenzdetektion bestimmt.

In vivo wird das Tumorwachstum sowie die Immuninfiltration in Tumoren und Lungen nach einem weiteren Protokoll untersucht, um die Rolle von Komplementaktivierung und damit den Unterschied zwischen den Genotypen besser darstellen zu können. Die Quantifizierung der Vaskularisierung wird fortgeführt. Untersuchungen der Komplementaktivierung werden auch an bestrahlten Tumoren durchgeführt. Der Effekt von Röntgenbestrahlung auf die CXCR4 Expression wird mittels Immunhistochemie für beide Genotypen auch *in vivo* verglichen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

keine

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Universitätsklinikum – Klinik für Strahlentherapie – Arbeitsgruppe Translationale Strahlenbiologie; UKER	Förderkennzeichen: 02 NUK 091B
Vorhaben (Thema/Titel): Verbundprojekt ENDORSE: Einfluss von (dicht-)ionisierender Strahlung auf die immunmodulatorische Wirkung des Komplementsystems: Neue Perspektiven für Gesundheitsschutz und Tumorthherapie, Teilprojekt B	
Themenbereich des Fördervorhabens: 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: 01.01.2025 bis 30.06.2025
Gesamtkosten des Vorhabens: 586.129,00 EUR	Projektleitung: 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

Herr Magnus Trottnow hat die Versuche im Rahmen seiner medizinischen Doktorarbeit zur Untersuchung der Expression und Freisetzung von Komplement und Komplement-regulatorischen Proteinen auf der Tumorzelloberfläche nach Bestrahlung anhand von drei Tumorzelllinien (B16 Melanom-, 4T1 Brustkrebs- und MN/MCA-1 Sarkomtumorzelllinien) abgeschlossen. Die Daten zeigen, dass nur eine hohe Strahlendosis (10 Gy) zu einer signifikant erhöhten Expression und Freisetzung bei den untersuchten Tumorzelllinien führt. Diese Ergebnisse werden nun auch von Analyse auf Genexpressionsebene unterstützt. Der Assay zur Vermessung der Komplementdeposition (C3) auf der Tumorzelloberfläche kurz nach Bestrahlung lieferte keinen Hinweis darauf, dass ionisierende Strahlung unmittelbar zu einer veränderten Bindung von C3b führt. Außerdem wurde hier auch keine erhöhte Konzentration von aktiviertem Komplement (C3a, C5a) nach Bestrahlung detektiert. Frau Anna Plankl hat ihre medizinische Doktorarbeit begonnen und untersucht die C3b Deposition zu späteren Zeitpunkten nach Bestrahlung und nach fraktionierter Bestrahlung. Erste Ergebnisse deuten darauf hin, dass C3b verstärkt an tote Tumorzellen nach hoher Einzeldosis oder fraktionierter Bestrahlung bindet. Außerdem hat Herr Dominik Küffner mit seiner Bachelorarbeit begonnen. Beide etablieren Modelle zur Untersuchung der Rolle von krebsassoziierten Fibroblasten (cancer-associated fibroblasts, CAFs) in der Modulation des Komplementsystems nach Bestrahlung. Frau Plankl untersucht, ob Tumorzellüberstände einen CAF-Phänotyp in Normalgewebsfibroblasten induzieren kann. Herr Dominik Küffner etabliert eine 3D-Co-Kultur von Tumorzellen und Fibroblasten in Heterosphäroiden für die Induktion von CAFs aus Normalgewebsfibroblasten. Dies stellt ein komplexeres Modellsystem dar, das der *in vivo* Situation möglichst nahekommen soll. Frau Teresa Irianto und Herr Dr. Michael Rückert waren bei einem *in vivo* Versuch der GSI (AP1&2) vor Ort und haben bei den Mäusen, die an diesem Tag aus dem Versuch genommen wurden, eine Immunphänotypisierung der Lymphknoten, des Blutes und der Milz durchgeführt. In diesen Organen der unbehandelten Tiere wurde kein signifikanter Unterschied in der Zusammensetzung der Immunzellen zwischen Wildtyp und C3^{-/-} Mäusen festgestellt. Herr Dr. Rückert hat beim 30. International Complement Workshop (14.-19. September 2025) in Brisbane einen Abstract eingereicht, der zur Präsentation angenommen wurde. Im Juni haben Dr. Rückert und Prof. Udo Gaipl an einem ENDORSE Online-Meeting teilgenommen, um bisherige Ergebnisse zu diskutieren und das weitere Vorgehen im Verbund zu besprechen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Frau Plankl wird voraussichtlich bis Ende des Jahres und Herr Küffner bis Q3/2025 die praktische Tätigkeit im Labor abschließen. In Abhängigkeit vom Stand der Etablierung und der Eignung der beiden CAF-Modelle werden folgende Studierende im Rahmen ihrer Abschlussarbeiten weitere Optimierungen vornehmen und erste Versuche damit durchführen. Herr Dr. Rückert wird an weiteren *in vivo* Versuchen an der GSI beteiligt sein. Im Oktober werden Dr. Michael Rückert, Prof. Udo Gaipl und Anna Plankl am ENDORSE Statustreffen an der GSI teilnehmen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

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 2025, 10.1007/s00066-025-02402-2, doi:10.1007/s00066-025-02402-2.

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, Radiation Research

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: TRON gGmbH		Förderkennzeichen: 02 NUK 091C
Vorhaben (Thema/Titel): Verbundprojekt ENDORSE: Einfluss von (dicht-)ionisierender Strahlung auf die immunmodulatorische Wirkung des Komplementsystems: Neue Perspektiven für Gesundheitsschutz und Tumorthherapie, Teilprojekt C		
Themenbereich des Fördervorhabens: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2024 bis 31.05.2028		Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis 30.06.2025
Gesamtkosten des Vorhabens: 404.190,00 EUR		Projektleitung: 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

Die murinen Tumorzelllinien (MC38-, B16- und LLC1-Zellen) wurden mit dem GSI in Darmstadt (Partner: Dr. Alexander Helm) geteilt, um in vitro-Assays unter Röntgen- sowie Kohlenstoffionen-Bestrahlung bei unterschiedlichen Dosen durchzuführen.

Zusätzlich hat Dr. Fulvia Vascotto, Expertin auf dem Gebiet der Krebsimmunologie, mit dem GSI in Darmstadt ihr Wissen und ihre Fachkenntnisse im Bereich der Identifikation, Charakterisierung und phänotypischen Analyse von tumorinfiltrierenden Leukozyten (TIL) in verschiedenen präklinischen Tumormodellen mittels Histologie (frisch gefrorene Immunfluoreszenz) sowie Durchflusszytometrie, basierend auf veröffentlichten und unveröffentlichten Daten, die im Team von Dr. Fulvia Vascotto am TRON generiert wurden, geteilt.

Histologisches Training: Peter Dick, PhD, besuchte das Spatial Biology-Labor am TRON für vier Tage und wurde im Planen, Durchführen und Aufbau eines 4-plex Multiplex-IHC-Assays geschult.

Im Berichtszeitraum wurden noch keine experimentellen Arbeiten durchgeführt. Diese werden in enger Abstimmung mit der Projektgesamtkoordination 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.

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Universität der Bundeswehr München		Förderkennzeichen: 02 NUK 095A
Vorhaben (Thema/Titel): Verbundprojekt BIOMICRO: Räumlich-zeitliche Interaktion von DNA-Schäden zur Erforschung der Wechselwirkung von Hoch-LET Teilchenstrahlung, Teilprojekt A		
Themenbereich des Fördervorhabens: Strahlenbiologie und Strahlenphysik		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2024 bis 30.09.2028		Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis 30.06.2025
Gesamtkosten des Vorhabens: 98.4419,00 EUR		Projektleitung: 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 - 10³ 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 wurde die Beschaffung der Mikroskope finalisiert und erste Technische Lösungen erarbeitet. Es haben auch bereits Treffen zwischen den Partnern der UniBW und dem HZDR stattgefunden um technische Details abzusprechen.

Im Berichtszeitraum wurden die ersten Daten für den KI Algorithmus aufgenommen (UniBW Doktorand in Zusammenarbeit mit TUM Doktorandin)

Es hat eine erste Strahlzeit stattgefunden, in der die Strahlenantwort auf homogene Protonenstrahlung getestet wurde. Hierbei wurde das Lebendzellsetup getestet und erste biologische Experimente durchgeführt. Außerdem erfolgten erste Dosimetriemessungen.

Im Berichtszeitraum wurde eine geeignete Kandidatin für die zweite Stelle gefunden. Die Einstellung ist für den 1.10. geplant.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die nächsten Arbeiten sind nun die ersten Zellüberlebensexperimente mit Protonen, Helium und Schwerionen in zwei Strahlzeiten. Außerdem wird die Dosimetrie finalisiert.

Außerdem wird mit der Erstellung der Ground truth und den Ersten Trainings der KI begonnen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Bisher wurde bei Den KERNTThemen ein Vortrag gehalten. Sonst keine.

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e.V.		Förderkennzeichen: 02 NUK 095B
Vorhaben (Thema/Titel): Verbundprojekt BIOMICRO: Räumlich-zeitliche Interaktion von DNA-Schäden zur Erforschung der Wechselwirkung von Hoch-LET Teilchenstrahlung, Teilprojekt B		
Themenbereich des Fördervorhabens: Nukleare Sicherheits- und Strahlenforschung des BMBF im Rahmen des 7. EFP		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2024 bis 30.09.2028	Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis 30.06.2025	
Gesamtkosten des Vorhabens: 397.186,00 EUR	Projektleitung: 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

Die Ausschreibung der im Projekt beantragten Doktoranden-Stelle wurde in Q1/2025 abgeschlossen. Der gewonnene Doktorand konnte am 01.06.2025 seine Tätigkeit im Projekt aufnehmen.

Im Berichtszeitraum wurde weiter an Skizzen in Bezug auf die Konzeption einer geeigneten Dosimetrie-Methode für homogene Bestrahlungen mit Micro-Sekunden gepulstem Ionenstrahl gearbeitet. Verschiedene techn. Lösungsansätze wurden gesammelt und wurden zur weiteren Evaluierung an den zum 01.06.2025 eingestellten Doktoranden übergeben. In einem Strahlzeitbesuch der Projektpartner der UniBw wurden die Doktoranden einander vorgestellt und eine Planung der Tätigkeiten für die Strahlfokussierung im Detail erarbeitet. Die Planungs- sowie Beschaffungsprozesse für die Errichtung des neuen Micro-Strahlkanals am 6MV Beschleuniger des IBC wurde weiter vorangetrieben, sodass die Erfüllung der zeitlichen Planung des Projektes (ins. Arbeitspaket 3) gewährleistet ist.

4. Geplante Weiterarbeiten

I

n den Arbeitspaketen 1 und 3 (Teilvorhaben 1 & 2) wird, 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. Strahlzeitkampagnen am Breitstahl sind geplant und werden im kommenden Berichtszeitraum durchgeführt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Bisher keine.

.

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: Klinikum der Technischen Universität München (TUM Klinikum)		Förderkennzeichen: 02 NUK 095C
Vorhaben (Thema/Titel): Verbundprojekt BIOMICRO: Räumlich-zeitliche Interaktion von DNA-Schäden zur Erforschung der Wirkung von hoch-LET Teilchenstrahlung, Teilprojekt C		
Themenbereich des Fördervorhabens: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung BMBF		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2024 bis 30.09.2028	Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis 30.06.2025	
Gesamtkosten des Vorhabens: 349.171,00 EUR	Projektleitung: 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 aktuellen Berichtszeitraum wurden zentrale vorbereitende und experimentelle Arbeiten im Rahmen des Vorhabens erfolgreich durchgeführt. Der Schwerpunkt lag auf der Etablierung geeigneter Zelllinien, der Vorbereitung des CRISPR/Cas9-basierten Knock-in-Systems, ersten Tests zur Analyse der Zellüberlebensrate sowie der praktischen Einarbeitung in die Bestrahlungs- und Bildgebungssysteme am IBC Dresden.

Im Arbeitspaket 1 (AP1) wurde zunächst die bereits vorhandene U2OS-Zelllinie mit stabil integrierter MDC1-GFP-Fusion erfolgreich expandiert, kryokonserviert und für erste Bildgebungstests unter Standardkulturbedingungen vorbereitet. Parallel dazu erfolgte die Charakterisierung einer Wildtyp-U2OS-Zelllinie ohne GFP-Markierung. Dabei wurden grundlegende Parameter wie Wachstumsrate, Plättungsdichte und autofluoreszenter Hintergrund bestimmt, um diese Linie zukünftig als Kontrollzelllinie einsetzen zu können. Für den geplanten Knock-in von GFP an die endogene 53BP1-Lokalisierung mittels CRISPR/Cas9 wurde eine detaillierte Zell-Kill-Kurve erstellt, um die optimale Zellzahl sowie die Toleranz gegenüber Transfektionsreagenzien und Selektionsantibiotika wie Puromycin oder Blasticidin zu ermitteln. Auf dieser Grundlage wurde das Knock-in-Konstrukt mithilfe des TrueDesign Genome Editor (Thermo Fisher Scientific) entworfen. Geplant wurden spezifische Guide-RNAs zur gezielten Ansteuerung des 53BP1-Lokus sowie ein Donorplasmid mit einer Linker-GFP-Kassette und passenden Homologiearmen. Die Transfektion mit Cas9-RNP-Komplexen sowie die anschließende Klonselektion sind für den kommenden Projektzeitraum vorgesehen.

Im Rahmen von Arbeitspaket 2 (AP2) wurden erste Vorversuche zum klonogenen Zellüberlebensassay (Colony Formation Assay, CFA) durchgeführt. Ziel war es, geeignete Zellzahlen für unterschiedliche Plättungsformate (6- und 12-Well-Platten) zu bestimmen. Dazu wurden verschiedene Zellkonzentrationen ausgesät und ihre Fähigkeit zur Koloniebildung über einen Zeitraum von 7 bis 10 Tagen untersucht. Die Ergebnisse zeigten eine konsistente Koloniebildung bei definierter Zelldichte, was eine belastbare Grundlage für die spätere Erstellung von Dosis-Wirkungs-Kurven darstellt. Ein standardisiertes Protokoll für die Durchführung des CFAs, inklusive Fixierung, Färbung und quantitativer Auswertung, wurde entworfen und befindet sich derzeit in der finalen Abstimmung.

Im dritten Arbeitspaket (AP3) erfolgte im Juli 2025 ein mehrtägiger Aufenthalt am IBC Dresden zur praktischen Einführung in die dortige experimentelle Infrastruktur. Im Rahmen dieser Einarbeitung wurden verschiedene GFP-positive Zelllinien unter epifluoreszenter Live-Zellmikroskopie untersucht. Zudem wurden erste Testbestrahlungen mit der am IBC verfügbaren Mikrobeam-Technologie durchgeführt, um die Handhabung von zeitlich und räumlich fokussierten Bestrahlungsexperimenten zu erlernen. Ziel war es, standardisierte Abläufe für Zellhandling, Probenpositionierung sowie Bildgebung vor und nach der Bestrahlung zu etablieren. Die dabei aufgenommenen Bilddaten wurden zur Evaluierung der Signalqualität genutzt und dienten gleichzeitig der Optimierung zentraler Aufnahmeparameter wie Belichtungszeit, Fokusführung und Temperaturkontrolle während des Live-Imaging.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im kommenden Berichtszeitraum stehen drei zentrale Arbeitsschwerpunkte im Fokus: die Umsetzung des CRISPR/Cas9-Experiments zur GFP-Markierung von 53BP1, die protokollgerechte Weiterentwicklung des Koloniebildungsassays (CFA) unter strahlzeitspezifischen Bedingungen, sowie die experimentelle und technische Vorbereitung auf die im Herbst 2025 geplante Strahlzeit am IBC Dresden.

Die Umsetzung des CRISPR/Cas9-Knock-ins zur endogenen Markierung von 53BP1 erfolgt auf Basis der im Vorfeld entwickelten Designs für Guide-RNAs und Donorplasmid. Ziel ist es, durch gezielte Genomeditierung eine stabile GFP-Fusion direkt am 53BP1-Lokus zu erzeugen, um Reparaturfoci nach Bestrahlung in lebenden Zellen sichtbar machen zu

können. Nach der Transfektion mit Cas9-RNP-Komplexen und Donor-DNA folgt eine klonale Selektion, deren Ergebnisse in diesem Zeitraum erstmals vorliegen sollen.

Parallel wird der klonogene Zellüberlebensassay an die spezifischen Anforderungen der Strahlenexperimente am IBC angepasst. Im Gegensatz zum klassischen Ansatz, bei dem Zellen vor der Bestrahlung ausgesät werden, erfolgt das Ausplattieren hier erst nach der Bestrahlung – konkret in 12-Well-Platten. Die Strahlung selbst wird in eigens dafür konzipierten Bestrahlungskammern appliziert, die in Bezug auf Zellkulturverträglichkeit, Strahlungsgeometrie und Handhabung an die Mikrostrahltechnik angepasst wurden. Diese Umstellung erfordert eine umfassende Anpassung der Probenlogistik, insbesondere in Hinblick auf Zellzahlen, Überführungszeiten und Inkubationsbedingungen. Im Vorfeld der Strahlzeit wird das überarbeitete Protokoll intensiv getestet, hinsichtlich Reproduzierbarkeit und Standardisierbarkeit optimiert und auch die nachgelagerte Auswertung – einschließlich Fixierung, Färbung und automatisierter Koloniezählung – entsprechend angepasst.

Zur technischen und organisatorischen Vorbereitung der Bestrahlungskampagne im Herbst 2025 sind weitere praktische Einsätze am IBC Dresden vorgesehen. Dabei werden Kenntnisse im Umgang mit der experimentellen Infrastruktur – wie der Mikrostrahlanlage, der Dosiskalibrierung und der präzisen Positionierung im Strahlungsfeld – weiter vertieft. Ebenso werden die Bildgebungs- und Markierungsprotokolle für MDC1-GFP sowie zukünftig 53BP1-GFP weiterentwickelt, um eine zuverlässige Detektion von Reparaturfoci vor und nach Bestrahlung zu gewährleisten. Ziel ist es, bis zum Beginn der Strahlzeit sämtliche zellulären, technischen und logistischen Abläufe vollständig etabliert und validiert zu haben.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Entfällt.

Antragssteller(in) / ausführende Stelle: GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH Planckstraße 1, 64291 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 095D
Vorhaben (Thema/Titel): Räumlich-zeitliche Interaktion von DNA-Schäden zur Erforschung der Wirkung von hoch-LET Teilchenstrahlung (BioMicro)		
Themenbereich des Fördervorhabens: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2024 bis 30.09.2028		Berichtszeitraum: 01.01.2025 bis 30.06.2025
Gesamtkosten des Vorhabens: 223.595,00 EUR		Projektleitung: 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 wurden die bisher zur Verfügung stehenden theoretischen Methoden gesichtet und hinsichtlich ihrer Erweiterbarkeit für das Projekt überprüft. Zu AP12 wurde in der Arbeitsgruppe die Aufgabenstellung des Projekts erörtert. Die Ausschreibung der Doktorandenstelle wurde in die Wege geleitet.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Erweiterung vom Lokalen Effekt Modell (LEM) zur gemeinsamen Berücksichtigung von räumlicher und zeitlicher Schadensinduktion soll begonnen 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 |  91 |
| 02 NUK 070A | Verbundprojekt OSKAR: Ortsaufgelöste Strahlungskamera mit Radionuklididentifikation, Teilprojekt A |  98 |

Alpharis Technology GmbH, Habsburgerstr. 89, 79104 Freiburg im Breisgau

- | | | |
|--------------------|--|---|
| 02 NUK 070C | Verbundprojekt OSKAR: Ortsaufgelöste Strahlungskamera mit Radionuklididentifikation, Teilprojekt C |  102 |
|--------------------|--|---|

Becker Technologies GmbH, Neckarstraße 12-14, 65239 Hochheim am Main

- | | | |
|--------------------|---|--|
| 02 NUK 067B | Verbundprojekt KONHCP: Konsolidierung des HTR Code Package (HCP), Teilprojekt B |  24 |
| 02 NUK 092 | Erweiterung der THAI-Versuchsanlage als SMR-Integral-Anlage |  39 |

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 |  93 |
|---------------------|---|--|

Charité - Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin

- | | | |
|--------------------|--|---|
| 02 NUK 086E | Verbundprojekt SeniRad: Strahlungsinduzierte Seneszenz: Implikationen für Normalgewebstoxizität und Tumorthherapie-Versagen, Teilprojekt E |  161 |
|--------------------|--|---|

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 |  139 |
|--------------------|---|---|

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  124

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  69

Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Schlossplatz 4, 91054 Erlangen

- 02 NUK 073** NukSiFutur-Nachwuchsgruppe TOGETHER: (Osteo-) Immunologische geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten in der Strahlenempfindlichkeit und deren Konsequenzen für Perspektiven im Strahlenschutz  104
- 02 NUK 091B** Verbundprojekt ENDORSE: Einfluss von (dicht-)ionisierender Strahlung auf die immunmodulatorische Wirkung des Komplementsystems: Neue Perspektiven für Gesundheitsschutz und Tumorthherapie, Teilprojekt B  172

Friedrich-Schiller-Universität Jena, Fürstengraben 1, 07743 Jena

- 02 NUK 066B** Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklidentfernung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt B  52
- 02 NUK 089C** Verbundprojekt SPIEG3L: Räumlich aufgelöste Spektroskopien zur Identifizierung von Grenzflächenprozessen und Spezies 3-wertiger Lanthaniden und Actiniden, Teilprojekt C  78

Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung eingetragener Verein, Hansastr. 27c, 80686 München

- 02 NUK 070B** Verbundprojekt OSKAR: Ortsaufgelöste Strahlungskamera mit Radionuklididentifikation, Teilprojekt B  100

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	 18
02 NUK 074B	Verbundprojekt MISHA: Modellierung von Innovativen Micro Modular Reactors mit Kalium Heat Pipes mit der nuklearen Rechenkette der GRS, Teilprojekt B	 32
02 NUK 089A	Verbundprojekt SPIEG3L: Räumlich aufgelöste Spektroskopien zur Identifizierung von Grenzflächenprozessen und Spezies 3-wertiger Lanthaniden und Actiniden, Teilprojekt A	 73
02 NUK 093C	Verbundprojekt MOWAKOND: Code-Entwicklungen für eine verbesserte Modellierung von Wärmeabfuhrsystemen mit Kondensationsvorgängen, Teilprojekt C	 45

**GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH, Planckstr. 1,
64291 Darmstadt**

02 NUK 076C	Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt C	 113
02 NUK 081A	Verbundprojekt ESTRANGE: Gehirn-Assembloide als Modell zur Untersuchung von strahleninduzierten neuropsychologischen Erkrankungen, Teilprojekt A	 128
02 NUK 091A	Verbundprojekt ENDORSE: Einfluss von (dicht-)ionisierender Strahlung auf die immunmodulatorische Wirkung des Komplementsystems: Neue Perspektiven für Gesundheitsschutz und Tumorthherapie, Teilprojekt A	 170
02 NUK 095D	Verbundprojekt BIOMICRO: Räumlich-zeitliche Interaktion von DNA-Schäden zur Erforschung der Wirkung von hoch-LET Teilchenstrahlung, Teilprojekt D	 183

**Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V., Bautzner Landstr. 400,
01328 Dresden**

02 NUK 072	NukSiFutur-Nachwuchsgruppe TecRad: Wechselwirkung von Technetium mit Mikroorganismen, Metaboliten und an Mineral-Wasser Grenzflächen - Radioökologische Betrachtungen	 54
02 NUK 077B	Verbundprojekt FENABIUM-II: Untersuchungen zu den Wechselwirkungen von f-Elementen mit biologisch relevanten Strukturmotiven: Ableitung grundlegender Struktur-Wirkprinzipien für eine	 63

Mobilisierung in der Umwelt, Teilprojekt B

02 NUK 088B	Verbundprojekt TRANSIENT: Verständnis von Struktur, Stabilität und Redox in Hochabbrandregionen von abgebrannten Mischoxid-Kernbrennstoffen, Teilprojekt B	 71
02 NUK 089B	Verbundprojekt SPIEG3L: Räumlich aufgelöste Spektroskopien zur Identifizierung von Grenzflächenprozessen und Spezies 3-wertiger Lanthaniden und Actiniden, Teilprojekt B	 75
02 NUK 093A	Verbundprojekt MOWAKOND: Code-Entwicklungen für eine verbesserte Modellierung von Wärmeabfuhrsystemen mit Kondensationsvorgängen, Teilprojekt A	 41
02 NUK 095B	Verbundprojekt BIOMICRO: Räumlich-zeitliche Interaktion von DNA-Schäden zur Erforschung der Wirkung von hoch-LET Teilchenstrahlung, Teilprojekt B	 178

Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Oberschleißheim

02 NUK 064B	Verbundprojekt Radio-EC-2: Kompensation strahleninduzierter Inflammation an der Mikrovaskulatur durch inflammationshemmende Substanzen, Teilprojekt B	 89
02 NUK 086B	Verbundprojekt SeniRad: Strahlungsinduzierte Seneszenz: Implikationen für Normalgewebstoxizität und Tumorthherapie-Versagen, Teilprojekt B	 154
02 NUK 087	STRATUM: Bedeutung metabolischer Subtypen in Tumoren für die therapeutische Strahlenantwort	 163

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	 135
02 NUK 086D	Verbundprojekt SeniRad: Strahlungsinduzierte Seneszenz: Implikationen für Normalgewebstoxizität und Tumorthherapie-Versagen, Teilprojekt D	 159

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	 58
--------------------	---	--

B

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	 115
--------------------	---	---

Karlsruher Institut für Technologie (Großforschungsaufgabe), Hermann-von-Helmholtz-Platz 1, 76344 Eggenstein-Leopoldshafen

Derzeit keine Projekte

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	 11
--------------------	--	--

Klinikum der Universität München, Marchioninistr. 15, 81377 München

02 NUK 086A	Verbundprojekt SeniRad: Strahlungsinduzierte Seneszenz: Implikationen für Normalgewebstoxizität und Tumorthherapie-Versagen, Teilprojekt A	 151
--------------------	--	--

Klinikum der Technischen Universität München (TUM Klinikum), Ismaninger Str. 22, 81675 München

02 NUK 095C	Verbundprojekt BIOMICRO: Räumlich-zeitliche Interaktion von DNA-Schäden zur Erforschung der Wirkung von hoch-LET Teilchenstrahlung, Teilprojekt C	 180
--------------------	---	---

Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Ismaninger Str. 22, 81675 München

02 NUK 064A	Verbundprojekt Radio-EC-2: Kompensation strahleninduzierter Inflammation an der Mikrovaskulatur durch inflammationshemmende Substanzen, Teilprojekt A	 84
--------------------	---	--

KSB SE & Co. KGaA, Johann-Klein-Str. 9, 67227 Frankenthal (Pfalz)

02 NUK 094A	Verbundprojekt HITEMAGEN4 2: Hochtemperaturwerkstoffe für Flüssigsalz-Reaktoren der Generation IV, Teilprojekt A	 47
--------------------	--	--

Leibniz Universität Hannover, Welfengarten 1, 30167 Hannover

- | | | |
|--------------------|---|---|
| 02 NUK 075A | Verbundprojekt SOLARIS: Spurendetektion und orts aufgelöste Analyse von Radionukliden mittels Laser-Ionisations Massen-Spektrometrie, Teilprojekt A |  56 |
| 02 NUK 080C | Verbundprojekt 99MoBest: Produktion und Prozessierung 99Mo basierter Radiodiagnostika ohne spaltbares Material durch Beschleuniger-getriebene Neutronenquellen, Teilprojekt C |  126 |

Philipps-Universität Marburg, Biegenstr. 10, 35037 Marburg

- | | | |
|--------------------|---|---|
| 02 NUK 076B | Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt B |  111 |
|--------------------|---|---|

Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen, Templergraben 55, 52062 Aachen

Derzeit keine Projekte

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 |  37 |
|--------------------|---|--|

SARAD GmbH, Wiesbadener Str. 10, 01159 Dresden

Derzeit keine Projekte

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 |  131 |
|--------------------|--|---|

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 |  43 |
|--------------------|---|--|

Technische Hochschule Mittelhessen, Wiesenstr. 14, 35390 Gießen

02 NUK 076A	Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt A	 108
--------------------	---	--

Technische Universität Berlin, Straße des 17. Juni 135, 10623 Berlin

Derzeit keine Projekte

Technische Universität Darmstadt, Karolinenplatz 5, 64289 Darmstadt

02 NUK 069	Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen nach niedrigen Strahlendosen: Mechanismen und zelluläre Auswirkungen	 95
02 NUK 083B	Verbundprojekt UV-DHDS: Effekte von UV-Exposition auf die Differenzierung von humanen dermalen Stammzellen in der Melanom-Genese, Teilprojekt B	 142

Technische Universität Dortmund, August-Schmidt-Str. 4, 44227 Dortmund

02 NUK 084B	Verbundprojekt: PhyBioN: Physikalische und biologische Charakterisierung nuklearer Neutronen-Photonen Mischfelder, Teilprojekt B	 146
--------------------	--	---

Technische Universität Dresden, Helmholtzstr. 10, 01069 Dresden

02 NUK 063	Entwicklung einer quantitativen Methode zur Kernmaterialverifikation	 20
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	 60
02 NUK 079	NAUTILUS: Entwicklung experimenteller Methoden für die Untersuchung innovativer Ansätze zur Behandlung hochradioaktiver Abfälle und zur Reaktorsicherheit	 119
02 NUK 094B	Verbundprojekt HITEMAGEN4 2: Hochtemperaturwerkstoffe für Flüssigsalz-Reaktoren der Generation IV, Teilprojekt B	 49

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	 16
--------------------	--	--

02 NUK 067A Verbundprojekt KONHCP: Konsolidierung des HTR  22
Code Package (HCP), Teilprojekt A

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-  174
ionisierender Strahlung auf die
immunmodulatorische Wirkung des
Komplementsystems: Neue Perspektiven für
Gesundheitsschutz und Tumorthherapie, Teilprojekt C

Universität der Bundeswehr München, Werner-Heisenberg-Weg 39, 85579 Neubiberg

02 NUK 071 NukSiFutur-Nachwuchsgruppe iCFD4NS: Innovative  27
Algorithmen für strömungsmechanische
Fragestellungen im Bereich der nuklearen Sicherheit

02 NUK 095A Verbundprojekt BIOMICRO: Räumlich-zeitliche  176
Interaktion von DNA-Schäden zur Erforschung der
Wirkung von hoch-LET Teilchenstrahlung, Teilprojekt
A

Universität Bremen, Bibliothekstr. 1, 28359 Bremen

Derzeit keine Projekte

Universität Heidelberg, Grabengasse 1, 69117 Heidelberg

Derzeit keine Projekte

Universität zu Köln, Albertus-Magnus-Platz, 50931 Köln

02 NUK 080A Verbundprojekt 99MoBest: Produktion und  121
Prozessierung 99Mo basierter Radiagnostika ohne
spaltbares Material durch Beschleuniger-getriebene
Neutronenquellen, Teilprojekt A

Universität Leipzig, Ritterstr. 26, 04109 Leipzig

02 NUK 077C Verbundprojekt FENABIUM-II: Untersuchungen zu  66
den Wechselwirkungen von f-Elementen mit
biologisch relevanten Strukturmotiven: Ableitung
grundlegender Struktur-Wirkprinzipien für eine
Mobilisierung in der Umwelt, Teilprojekt C

Universität Rostock, Universitätsplatz 1, 18055 Rostock

02 NUK 082C Verbundprojekt OLCIR: Optimierung der  137

Lungenkrebstherapie mit ionisierenden Strahlen,
Teilprojekt C

Universität des Saarlandes, Campus, 66123 Saarbrücken

Derzeit keine Projekte

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	 29
02 NUK 078A	Verbundprojekt InnoPhase: Innovative Methoden der KI zur Beschreibung hochkomplexer Vorgänge in der späten Unfallphase, Teilprojekt A	 34

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	 149
-------------------	---	---

Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45147 Essen

02 NUK 054B	Verbundprojekt VERCHROMT II: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung II, Teilprojekt B	 81
02 NUK 082A	Verbundprojekt OLCIR: Optimierung der Lungenkrebstherapie mit ionisierenden Strahlen, Teilprojekt A	 133
02 NUK 086C	Verbundprojekt SeniRad: Strahlungsinduzierte Seneszenz: Implikationen für Normalgewebstoxizität und Tumorthherapie-Versagen, Teilprojekt C	 156
02 NUK 090B	Verbundprojekt NeuStaRT: Neue innovative Strategien zur Radiosensitivierung von Medulloblastomen, Teilprojekt B	 168

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistr. 52, 20251 Hamburg

02 NUK 076E	Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und	 117
--------------------	--	---

physikalische Optimierung der Partikelstrahlen -
Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt E

02 NUK 090A

Verbundprojekt NeuStaRT: Neue innovative
Strategien zur Radiosensitivierung von
Medulloblastomen, Teilprojekt A

 166

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

 144

VKTA – Strahlenschutz, Analytik & Entsorgung Rossendorf e. V., Bautzner Landstr. 400, 01328 Dresden

Derzeit keine Projekte