

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

PTE-N Nr. 27

BMBF geförderte FuE zu
„Nukleare Sicherheitsforschung“

Berichtszeitraum: 1. Januar - 30. Juni 2023

Projektträger Karlsruhe (PTKA)
Entsorgung

Oktober 2023

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 Sicherheitsforschung (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.

Vorwort

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

Die „Nukleare Sicherheitsforschung“ ist einer der Förderschwerpunkte des BMBF-Förderkonzeptes „Grundlagenforschung Energie 2020+“ und umfasst FuE-Aktivitäten zu den Themenbereichen Sicherheitsforschung für Kernreaktoren, Sicherheitsforschung zur nuklearen Entsorgung und 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 Beteiligten 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	Sicherheitsforschung für Kernreaktoren	1
1.2	Sicherheitsforschung zur nuklearen Entsorgung	3
1.3	Strahlenforschung.....	6
2	Formalisierte Zwischenberichte	11
2.1	SICHERHEITSFORSCHUNG FÜR KERNREAKTOREN	11
2.2	SICHERHEITSFORSCHUNG ZUR NUKLEAREN ENTSORGUNG.....	42
2.3	STRAHLENFORSCHUNG.....	105
3	Verzeichnis der Forschungsstellen.....	225

1 Verzeichnis der Fördervorhaben gemäß FuE-Themenbereichen

1.1 Sicherheitsforschung für Kernreaktoren



02 NUK 062A	Verbundprojekt CPC-HD: Physikalische Vorgänge des Wärmeübergangs nach der Siedekrise (Post-CHF) unter hohen Druckparametern, Teilprojekt A	Karlsruher Institut für Technologie (KIT)	12
02 NUK 062B	Verbundprojekt CPC-HD: Physikalische Vorgänge des Wärmeübergangs nach der Siedekrise (Post-CHF) unter hohen Druckparametern, Teilprojekt B	Universität Stuttgart	14
02 NUK 062C	Verbundprojekt CPC-HD: Physikalische Vorgänge des Wärmeübergangs nach der Siedekrise (Post-CHF) unter hohen Druckparametern, Teilprojekt C	TU München	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 068A	Verbundprojekt ROBIN: Entwicklung und Einsatz robuster elektrischer Mess- und Bildgebungsverfahren zur hochaufgelösten Erfassung von thermohydraulischen Parametern in Großversuchsanlagen der nuklearen Sicherheitsforschung, Teilprojekt A	TU Dresden	26
02 NUK 068B	Verbundprojekt ROBIN: Entwicklung und Einsatz robuster elektrischer Mess- und Bildgebungsverfahren zur hochaufgelösten Erfassung von thermohydraulischen Parametern in Großversuchsanlagen der nuklearen Sicherheitsforschung, Teilprojekt B	Universität Erlangen-Nürnberg	30
02 NUK 071	NukSiFutur-Nachwuchsgruppe iCFD4NS: Innovative Algorithmen für strömungsmechanische Fragestellungen im Bereich der nuklearen Sicherheit	Universität der Bundeswehr München	32
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	34
02 NUK 074B	Verbundprojekt MISHA: Modellierung von Innova-	Gesellschaft für	36

	tiven Micro Modular Reactors mit Kalium Heat Pipes mit der nuklearen Rechenkette der GRS, Teilprojekt A	Anlagen- und Reaktorsicherheit (GRS) gGmbH	
02 NUK 078A	Verbundprojekt InnoPhase: Innovative Methoden der KI zur Beschreibung hochkomplexer Vorgänge in der späten Unfallphase, Teilprojekt A	Universität Stuttgart	📖 38
02 NUK 078B	Verbundprojekt InnoPhase: Innovative Methoden der KI zur Beschreibung hochkomplexer Vorgänge in der späten Unfallphase, Teilprojekt B	Ruhr-Universität Bochum	📖 40

1.2 Sicherheitsforschung zur nuklearen Entsorgung

02 NUK 056A	Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt A	Sondervermögen Großforschung am Karlsruher Institut für Technologie (KIT)	📖 43
02 NUK 056B	Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt B	Forschungszentrum Jülich GmbH	📖 45
02 NUK 056C	Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt C	Helmholtz-Zentrum Dresden- Rossendorf e. V.	📖 47
02 NUK 056D	Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt D	TU Berlin	📖 49
02 NUK 056E	Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt E	Universität Bremen	📖 51
02 NUK 059A	Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt A	Sondervermögen Großforschung am Karlsruher Institut für Technologie (KIT)	📖 53
02 NUK 059B	Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt B	Helmholtz-Zentrum Dresden- Rossendorf e. V.	📖 55
02 NUK 059C	Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt C	Universität Heidel- berg	📖 58
02 NUK 059D	Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt D	Forschungszentrum Jülich GmbH	📖 60
02 NUK 059E	Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt E	Friedrich- Alexander- Universität Erlan- gen-Nürnberg	📖 62
02 NUK 059F	Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt F	Karlsruher Institut für Technologie (KIT)	📖 65
02 NUK 060A	Verbundprojekt AcE: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen, Teilprojekt A	Helmholtz-Zentrum Dresden- Rossendorf e. V.	📖 67

02 NUK 060B	Verbundprojekt AcE: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen, Teilprojekt B	RWTH Aachen	📖 74
02 NUK 060C	Verbundprojekt AcE: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen, Teilprojekt C	Forschungszentrum Jülich GmbH	📖 71
02 NUK 060D	Verbundprojekt AcE: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen, Teilprojekt D	RWTH Aachen	📖 74
02 NUK 060E	Verbundprojekt AcE: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen, Teilprojekt E	Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main	📖 76
02 NUK 066A	Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklididentifizierung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt A	Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V.	📖 78
02 NUK 066B	Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklididentifizierung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt B	Friedrich-Schiller-Universität Jena	📖 80
02 NUK 066C	Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklididentifizierung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt C	Leibniz Universität Hannover	📖 82
02 NUK 066D	Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklididentifizierung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt D	VKTA – Strahlenschutz, Analytik & Entsorgung Rossendorf e. V.	📖 84
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.	📖 86
02 NUK 075A	Verbundprojekt SOLARIS: Spurendetektion und ortsaufgelöste Analyse von Radionukliden mittels Laser-Ionisations Massen-Spektrometrie, Teilprojekt A	Leibniz Universität Hannover	📖 88
02 NUK 075B	Verbundprojekt SOLARIS: Spurendetektion und ortsaufgelöste Analyse von Radionukliden mittels Laser-Ionisations Massen-Spektrometrie, Teilprojekt B	Johannes Gutenberg-Universität Mainz	📖 90
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	📖 92
02 NUK 077B	Verbundprojekt FENABIUM-II: Untersuchungen zu den Wechselwirkungen von f-Elementen mit biologisch relevanten Strukturmotiven: Ableitung grund-	Helmholtz-Zentrum Dresden - Rossendorf e. V.	📖 94

	legender Struktur-Wirkprinzipien für eine Mobilisierung in der Umwelt, Teilprojekt B		
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	 97
02 NUK 080A	Verbundprojekt 99MoBest: Produktion und Prozessierung 99Mo basierter Radiodiagnostika ohne spaltbares Material durch Beschleuniger-getriebene Neutronenquellen, Teilprojekt A	Universität zu Köln	 99
02 NUK 080B	Verbundprojekt 99MoBest: Produktion und Prozessierung 99Mo basierter Radiodiagnostika ohne spaltbares Material durch Beschleuniger-getriebene Neutronenquellen, Teilprojekt B	Fachhochschule Aachen	 101
02 NUK 080C	Verbundprojekt 99MoBest: Produktion und Prozessierung 99Mo basierter Radiodiagnostika ohne spaltbares Material durch Beschleuniger-getriebene Neutronenquellen, Teilprojekt C	Leibniz Universität Hannover	 103

1.3 Strahlenforschung

02 NUK 032	DNA-Doppelstrangbruchreparatur in Tumoren: Mechanismen und Targets	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	106
02 NUK 047A	Verbundprojekt ZiSStrans: Zielstrukturen der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt A	Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Oberschleißheim	108
02 NUK 047C	Verbundprojekt ZiSStrans: Zielstrukturen der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt C	Klinikum der Universität München	110
02 NUK 047D	Verbundprojekt ZiSStrans: Zielstrukturen der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt D	Universitätsklinikum Essen	113
02 NUK 050A	Verbundprojekt GREWISalpha: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender α -Strahlung, Teilprojekt A	GSI Helmholtz-zentrum für Schwerionenforschung GmbH	115
02 NUK 050B	Verbundprojekt GREWISalpha: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender α -Strahlung, Teilprojekt B	Technische Universität Darmstadt	117
02 NUK 050C	Verbundprojekt GREWISalpha: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender α -Strahlung, Teilprojekt C	Technische Universität Darmstadt	120
02 NUK 050D	Verbundprojekt GREWISalpha: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender α -Strahlung, Teilprojekt D	Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main	122
02 NUK 050E	Verbundprojekt GREWISalpha: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender α -Strahlung, Teilprojekt E	Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg	124
02 NUK 054A	Verbundprojekt VERCHROMT II: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung II, Teilprojekt A	GSI Helmholtz-zentrum für Schwerionenforschung GmbH	127
02 NUK 054B	Verbundprojekt VERCHROMT II: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung II, Teilprojekt B	Universitätsklinikum Essen	130

02 NUK 054C	Verbundprojekt VERCHROMT II: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung II, Teilprojekt C	Technische Universität Darmstadt	133
02 NUK 055A	Verbundprojekt Radiometabolom: Outside in: Wie wird die Strahlenresistenz in der S-Phase durch den Metabolismus moduliert?, Teilprojekt A	Leibniz-Institut für Alternforschung – Fritz-Lipmann-Institut e. V. (FLI), Jena	135
02 NUK 055B	Verbundprojekt Radiometabolom: Outside in: Wie wird die Strahlenresistenz in der S-Phase durch den Metabolismus moduliert?, Teilprojekt B	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	137
02 NUK 055C	Verbundprojekt Radiometabolom: Outside in: Wie wird die Strahlenresistenz in der S-Phase durch den Metabolismus moduliert?, Teilprojekt C	TU Dresden	139
02 NUK 057A	Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorporationsmitteln, Teilprojekt A	Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V.	141
02 NUK 057B	Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorporationsmitteln, Teilprojekt B	TU Dresden	143
02 NUK 057C	Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorporationsmitteln, Teilprojekt C	Universität Hannover	145
02 NUK 057D	Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorporationsmitteln, Teilprojekt D	VKTA – Strahlenschutz, Analytik & Entsorgung Rossendorf e. V.	147
02 NUK 057E	Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorporationsmitteln, Teilprojekt E	Sondervermögen Großforschung am Karlsruher Institut für Technologie (KIT)	149
02 NUK 058A	Verbundprojekt NANOSTRANG: Einflüsse strahleninduzierter, multipler und einzelner spezifisch-targetierter DNA-Strangschäden auf die übergeordnete meso- und nanoskalierte Chromatinarchitektur und die Topologie von Reparaturfoci, Teilprojekt A	Universität Heidelberg	151
02 NUK 058B	Verbundprojekt NANOSTRANG: Einflüsse strahleninduzierter, multipler und einzelner spezifisch-targetierter DNA-Strangschäden auf die übergeordnete meso- und nanoskalierte Chromatinarchitektur und die Topologie von Reparaturfoci, Teilprojekt B	Universität des Saarlandes	154
02 NUK 058C	Verbundprojekt NANOSTRANG: Einflüsse strahleninduzier-	Forschungszent-	156

	ter, multipler und einzelner spezifisch-targetierter DNA-Strangschäden auf die übergeordnete meso- und nanoskalierte Chromatinarchitektur und die Topologie von Reparaturfoci, Teilprojekt C	rum Jülich GmbH	
02 NUK 061A	Verbundprojekt METABOLiST: Einfluss veränderter Stoffwechselwege auf die therapeutische Strahlenantwort von Tumoren, Teilprojekt A	Helmholtz-Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Oberschleißheim	158
02 NUK 061B	Verbundprojekt METABOLiST: Einfluss veränderter Stoffwechselwege auf die therapeutische Strahlenantwort von Tumoren, Teilprojekt B	Universitätsklinikum Essen	160
02 NUK 061C	Verbundprojekt METABOLiST: Einfluss veränderter Stoffwechselwege auf die therapeutische Strahlenantwort von Tumoren, Teilprojekt C	Klinikum der Universität München	162
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	164
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	168
02 NUK 064C	Verbundprojekt Radio-EC-2: Kompensation strahleninduzierter Inflammation an der Mikrovaskulatur durch inflammationshemmende Substanzen, Teilprojekt C	Albert-Ludwigs-Universität Freiburg	171
02 NUK 065A + NUK065AX	Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt AX	Bundesamt für Strahlenschutz	174
02 NUK 065B	Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt B	Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München	176
02 NUK 065C	Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt C	Klinikum der Universität München	178
02 NUK 065D	Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt D	VKTA – Strahlenschutz, Analytik & Entsor-	180

		gung Rossendorf e. V.	
02 NUK 065E	Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt E	SARAD GmbH, Dresden	182
02 NUK 069	Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen nach niedrigen Strahlendosen: Mechanismen und zelluläre Auswirkungen	Technische Universität Darmstadt	186
02 NUK 070A	Verbundprojekt OSKAR: Ortsaufgelöste Strahlungskamera mit Radionuklididentifikation, Teilprojekt A	Albert-Ludwigs-Universität Freiburg	188
02 NUK 070B	Verbundprojekt OSKAR: Ortsaufgelöste Strahlungskamera mit Radionuklididentifikation, Teilprojekt B	Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung eingetragener Verein	190
02 NUK 070C	Verbundprojekt OSKAR: Ortsaufgelöste Strahlungskamera mit Radionuklididentifikation, Teilprojekt C	Alpharis Technology GmbH	192
02 NUK 073	NukSiFutur-Nachwuchsgruppe TOGETHER: (Osteo-) Immunologische geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten in der Strahlenempfindlichkeit und deren Konsequenzen für Perspektiven im Strahlenschutz	Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg	194
02 NUK 076A	Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt A	Technische Hochschule Mittelhessen	197
02 NUK 076B	Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt B	Philipps-Universität Marburg	200
02 NUK 076C	Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt C	GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH	203
02 NUK 076D	Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt D	Justus-Liebig-Universität Gießen	205
02 NUK 076E	Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt E	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	207
02 NUK 079	NAUTILUS: Entwicklung experimenteller Methoden für die Untersuchung innovativer Ansätze zur Behandlung hochradioaktiver Abfälle und zur Reaktorsicherheit	Technische Universität Dresden	209
02 NUK 081A	Verbundprojekt ESTRANGE: Gehirn-Assembloide als Modell zur Untersuchung von strahleninduzierten neuropsychologi-	GSI Helmholtzzentrum für	211

	schen Erkrankungen, Teilprojekt A	Schwerionenfor- schung GmbH	
02 NUK 081B	Verbundprojekt ESTRANGE: Gehirn-Assembloide als Modell zur Untersuchung von strahleninduzierten neuropsychologischen Erkrankungen, Teilprojekt B	Technische Hochschule Aschaffenburg	📖 213
02 NUK 082A	Verbundprojekt OLCIR: Optimierung der Lungenkrebstherapie mit ionisierenden Strahlen, Teilprojekt A	Universitätsklinikum Essen	📖 215
02 NUK 082B	Verbundprojekt OLCIR: Optimierung der Lungenkrebstherapie mit ionisierenden Strahlen, Teilprojekt B	Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main	📖 217
02 NUK 082C	Verbundprojekt OLCIR: Optimierung der Lungenkrebstherapie mit ionisierenden Strahlen, Teilprojekt C	Universität Rostock	📖 219
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)	📖 221
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	📖 223

2 Formalisierte Zwischenberichte

2.1 Sicherheitsforschung für Kernreaktoren

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Kaiserstr. 12, 76131 Karlsruhe		Förderkennzeichen: 02 NUK 062A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt CPC-HD: Physikalische Vorgänge des Wärmeübergangs nach der Siedekrise (Post-CHF) unter hohen Druckparametern; Teilprojekt A: Experimentelle Untersuchung und Modellierung des Post-CHF Wärmeübergangs unter hohen Drücken.		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2021 bis 31.05.2025	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 855.228,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr.-Ing. X. Cheng, Dr. rer. nat. Dipl.-Ing. A.F. Badea	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Die Post-CHF Versuche mit dem 10 mm Kreisrohr, mit beheizten Längen von 3.0 m und 1.0 m wurden beendet. Beim Versuch Post-DNB Experimente durchzuführen waren die Temperatursprünge jedoch zu hoch, was ein Abbrechen der Versuche zur Folge hatte. Der quadratische Ein-Stab-Kanal wurde nun gefräst, gedreht sowie drahterodiert. Zuletzt wurden die Bohrungen und Gewinde eingebracht, um den optischen Zugang zu gewähren. Die Komponenten wurden nun geliefert und geprüft.
- AP2: Basierend auf experimentellen Tropfendaten wurden existierende Korrelationen zur Bestimmung der Tropfengröße und -geschwindigkeit getestet. Dabei konnte festgestellt werden, dass die Ergebnisse eine große Diskrepanz bezüglich der experimentellen Daten aufweisen. Parallel dazu wurde ein Tropfenmodell mit Python aufgebaut, welches die Wandtemperatur mit Hilfe von vorhandenen Submodellen aus der Literatur vorhersagen kann.
- AP3: Die von der GRS entwickelten neuen Plugins, welche dafür zuständig sind, den Anwendern die Bestimmung der Stoffeigenschaften von Freon und CO₂ zu ermöglichen, konnten bisher getestet werden, haben jedoch noch Verbesserungspotential gezeigt.
- AP4: Das zweite Projekttreffen in Präsenz hat vom 03. – 04.04.2023 am KIT stattgefunden. Dabei wurden die neusten Ergebnisse und Erkenntnisse präsentiert sowie diskutiert. Des Weiteren gab es eine Führung durch die Versuchshalle des IATF's, wobei die KIMOF Versuchsanlage nochmals genauer vorgestellt wurde. Des Weiteren gab es ein Treffen der Doktoranden am KIT am 16. – 17.01.2023. Dabei konnte eine intensivere und produktivere Zusammenarbeit, im Vergleich zu online Meetings, festgestellt werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1: Der quadratische Ein-Stab-Kanal wird nun aufgebaut und auf Dichtheit überprüft. Da der Kanal eine Sonderanfertigung ist, muss eine TÜV Prüfung erfolgen. Danach kann der Kanal in die KIMOF integriert werden. Somit können die ersten Tests, Wärmeverlust- und Bilanzversuche durchgeführt werden. Im Anschluss daran werden die High-Speed Kameraaufnahmen stattfinden, um die Tropfengeschwindigkeit und -größe im Post-Dryout Bereich zu messen.
- AP2: In den nächsten 6 Monaten liegt der Fokus auf der Verbesserung der Submodelle zur Berechnung des Grenzflächen Wärmeübergangs. Die Verbesserungen werden mit Hilfe der Ergebnisse aus den CFD-Berechnungen unterstützt. Mit den neu gewonnenen experimentellen Daten am IATF kann nun begonnen werden, die Modelle zu validieren.
- AP3: Der nächste ATHLET Kurs für Fortgeschrittene wird Ende des Jahres online stattfinden und wird über drei Tage gehen. Ebenfalls werden Simulationen der KIMOF-Anlage mit der aktuellen ATHLET Version gestartet.
- AP4: Das nächste Projekttreffen, welches bei der GRS stattfinden wird, wird geplant. Es wird in Präsenz voraussichtlich im Oktober abgehalten. Parallel dazu finden weiterhin die AP sowie die Doktoranden Meetings in einem Vier-Wöchigen Turnus statt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universität Stuttgart, Fakultät 4 - Energie- Verfahrens- und Bio- technik, Institut für Kernenergetik und Energiesysteme (IKE)		Förderkennzeichen: 02 NUK 062B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt CPC-HD: Physikalische Vorgänge des Wärmeübergangs nach der Siede- krise (Post-CHF) unter hohen Druckparametern, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2021 bis 31.05.2025	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 846.526,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr.-Ing. Jörg Starflinger	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Zu AP1: Der Aufbau der neuen Teststrecken (Kreisrohr 10 mm + Kreisrohr 6 mm) ist abgeschlossen. Für die Glasfasertemperaturmessung wurde die Software zur Messdatenerfassung und -Auswertung entwickelt, wodurch ein automatisierter Workflow (Experimente inkl. Auswertung) zur Verfügung steht. Die Messfasern wurden für den Temperaturbereich bis zu 350°C kalibriert. Mit der neuen Messtechnik wurden erste CHF-Experimente durchgeführt. Aus der mit den Projektpartnern abgestimmten Versuchsmatrix liegen damit bereits Messergebnisse für 8 CHF-Experimente im 6 mm Rohr und 19 Experimente im 10 mm Rohr vor.

Die vorliegenden Messdaten aus der Konzeptstrecke (Kreisrohr 8 mm + Kreisrohr 4 mm) wurden für die Implementierung in die gemeinsame Projekt-Datenbank vorbereitet. Da bei Messungen bei höheren Drücken im Post-CHF teilweise im Vergleich zu niedrigen Drücken relativ langsame Temperaturanstiege beobachtet wurden, wurden drei unterschiedliche Kriterien für die CHF-Klassifizierung definiert: Das erste Auftreten eines Temperaturanstiegs, die direkte Verschlechterung der Wärmeübertragung und der drastischer Anstieg der Wandtemperatur.

Erste Ergebnisse aus dem AP1 wurden auf der ENYGF-23-Konferenz präsentiert.

Zu AP2: Die bestehende CHF-Datenbank zur Modellvalidierung wurde von 2677 auf 4236 Datenpunkte erweitert. Die Anzahl der zugrunde liegenden Literaturquellen hat sich dabei von 17 auf 25 erhöht. Der Fokus der neu hinzugekommenen Daten liegt vor allem auf den nicht-Wasser Fluiden, die zuvor stark unterrepräsentiert waren. Als Grundlage für die im Vorhaben zu entwickelnde mechanistische Beschreibung des Dryout wurde auf Basis einer Evaluierung der in der Literatur veröffentlichten Ansätze das Modell von Okawa (2003) ausgewählt. Es wurde an der numerischen Implementierung dieses Modells gearbeitet, das als Referenz für die eigenen Weiterentwicklungen herangezogen werden soll. Die Vorhersage des Umschlagspunktes zur Ringströmung wurde bereits erfolgreich implementiert. Dieser Umschlagspunkt stellt den Ausgangspunkt der Berechnung des sogenannten Film-Flow-Modells dar. Aktuelle Arbeiten konzentrieren sich auf die Vorhersage der „entrained fraction“, woran sich in einem nächsten Schritt die Massenbilanz des Flüssigfilms anschließen wird. Erste Berechnungen lassen vermuten, dass das Modell die entrained fraction insbesondere im sehr hohen Druckbereich nur ungenügend vorhersagt, sodass erwartungsgemäß Verbesserungen notwendig werden können.

4. Geplante Weiterarbeiten

Zu AP1: Im Juli ist ein Umbau der neuen Teststrecke (Kreisrohr 10 mm + Kreisrohr 6 mm) geplant, um die Referenztemperaturmessung zu verbessern. Anschließend sollen die CHF- und Post-CHF- Experimente mit linearem Leistungsprofil weitergeführt werden. Nach dem Abschluss der Experimente mit linearem Leistungsprofil, werden die Teststrecken für die weiteren Experimente modifiziert. Während dieser Modifikationsarbeiten sollen weitere Untersuchungen mit den 8- und 4mm-Teststrecken durchgeführt werden. Nach Durchführung der Experimente und Klassifizierung gemäß den definierten Kriterien, sollen die Ergebnisse nach Abstimmung mit den anderen Projektpartnern zur gemeinsamen Datenbank hinzugefügt werden.

Zu AP2: Die Implementierung des mechanistischen Modells von Okawa (2003) soll abgeschlossen und Optimierungspotentiale aufgedeckt werden. Zudem soll ein Vergleich mit anderen mechanistischen Modellen angestellt werden. Darüber hinaus sollen bestehende erste Ansätze einer CFD-Simulation weiterverfolgt werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

J. Bronik, K. Theologou, J. Starflinger, “Convective heat transfer and critical heat flux in CO₂ at high subcritical pressures” ENYGF-23, Krakau, Polen, Mai 8-12 Mai, 2023.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Technische Universität München, 80290 München		Förderkennzeichen: 02 NUK 062C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt CPC-HD: Physikalische Vorgänge des Wärmeübergangs nach der Siedekrise (Post-CHF) unter hohen Druckparametern, Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheitsforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2021 bis 31.05.2025	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 859.872,00 EUR	Projektleiter: Univ.-Prof. Dr.-Ing. Hartmut Spliethoff	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum vom 01.01.2023 - 30.06.2023 wurden folgende Arbeiten durchgeführt und Ergebnisse erzielt:

- AP1: Nach Einbau der 280 Keramikhalbschalen zur Sicherstellung der elektrischen Isolationsfähigkeit spannungsführender Komponenten wurde die Betriebsbereitschaft der HIPER Verdampferstrecke wiederhergestellt. Mit bis zu vier Unterkühlungsstufen wurden im Berichtszeitraum elf CHF-Experimente und 69 Post-CHF-Experimente durchgeführt und ausgewertet. Nach der Messkampagne wurden die wiederkehrende innere und äußere Prüfung der HIPER-Versuchsanlage vorbereitet. Die im Mai 2023 fälligen Prüfungen konnten aufgrund eingeschränkter Prüfkapazitäten des TÜVs nicht im Berichtszeitraum durchgeführt werden, sind aber für Juli 2023 geplant. Gleichzeitig wurden die Planungen zur neuen Verdampferstrecke mit 10.0 mm Innendurchmesser finalisiert und die ersten Komponenten bestellt.
- AP2: Der Fokus in diesem Berichtszeitraum lag auf der Implementierung verschiedener mechanistischer Modelle zur Beschreibung der Siedekrise 1. Art in Python um eine vergleichende Analyse diverser empirischer Korrelationen und mechanistischer Modelle mithilfe der bereits aufgebauten CHF-Datenbank durchzuführen. Insbesondere wurden die beiden etablierten Modellansätze des *Bubble Crowding* und des *Liquid Sub-layer Dryout* verfolgt. Parallel wurde ein mikromechanistisches Modell implementiert, in dem der DNB als Stabilitätsgrenze des Wandsiedemodells formuliert wird. Mithilfe der ersten im Projekt selbst gewonnen experimentellen Daten mit R134a wurden zudem die empirischen Korrelationen aus der Literatur analysiert. Erneut konnte auch mit diesen Daten der Vorschlag für die DNB-Korrelation aus den letzten Berichtszeiträumen bestätigt werden (Song et al.). Das bestehende CFD-Modell, das die Untersuchung von Siedevorgängen in vertikalen Strömungsrohren bei hohen Drücken ermöglicht, wurde hinsichtlich der numerischen Stabilität weiterentwickelt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im nächsten Berichtszeitraum sind folgende Arbeiten geplant:

- AP1: Nach erfolgter innerer und äußerer TÜV-Prüfung sollen weitere Messkampagnen mit der HIPER Versuchsanlage durchgeführt werden. Hierbei soll vor allem der untersuchte Druckbereich erweitert und ein weiter Massenstrom untersucht werden. Darüber hinaus sind Wiederholungsmessungen geplant. Basierend auf den im Rahmen des Projektes durchgeführten Planungen soll die Firma „Kraftanlagen GmbH“ mit der Herstellung der neuen Verdampferstrecke beauftragt werden.
- AP2: Die Implementierung der drei oben genannten mechanistischen Modelle soll fertiggestellt werden. Im Anschluss sollen diese auf ihre Eignung zur Vorhersage des DNBs im hohen Druckbereich untersucht und ggf. weiterentwickelt werden. Im Bereich der CFD-Simulationen soll das bestehende Modell so erweitert werden, dass es zuverlässig Siedevorgänge bei reduzierten Drücken von über 0,7 abbilden kann. Zudem soll der Einfluss verschiedener Symmetrie-Randbedingungen untersucht werden, um für zukünftige Arbeiten die Ausnutzung der Rohrsymmetrie zu begründen.
- AP3: Teilnahme am zweiten vom Projektpartner GRS organisierten ATHLET-Kurs (November 2023)

5. Berichte, Veröffentlichungen

-

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Gesellschaft für Reaktorsicherheit, (GRS) gGmbH, Schwertner- gasse 1, 50667 Köln		Förderkennzeichen: 02 NUK 062D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt CPC-HD: Physikalische Vorgänge des Wärmeübergangs nach der Siedekrise (Post-CHF) unter hohen Druckparametern, Teilprojekt D		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2021 bis 31.05.2025	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 300.720,00 EUR	Projektleiter: Fabian Weyermann	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum erfolgten Arbeiten im TP-AP3.2 (Aktualisierung von ATHLET), TP-AP4.1 (Koordination Verbundprojekt) und TP-AP4.1 (Organisation der Ausbildungsaktivitäten):

TP-AP3.2: Die im AP3.1 entwickelten Erweiterungen von ATHLET wurden nochmals überprüft und den qualitätsgesichert in den Hauptentwicklungszweig von ATHLET übernommen. Dieser steht den Projektpartnern über einen von der GRS betriebenen Gitlab-Server zur Verfügung. Weiter leistete die GRS support für die Anwendung von ATHLET und bei Fragen zu den Anforderungen von ATHLET an CHF-Korrelationen.

TP-AP4.1: Es fanden Koordinierungsgespräche mit den Projektpartnern statt.

TP-AP4.2: Der geplante ATHLET-Fortschrittskurs wurde inhaltlich mit den Projektpartnern abgestimmt und mit der Vorbereitung begonnen. Der Kurs ist aktuell für Ende November geplant.

4. Geplante Weiterarbeiten

TP-AP3.2: Die GRS unterstützt die Projektpartner bei der Entwicklung und Implementierung der der CHF- und PDO-Korrelationen in ATHLET.

TP-AP4.2: Im nächsten Halbjahr wird ein ATHLET-Fortschrittskurs für die Projektpartner abgehalten.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Technische Universität Dresden - Fakultät Maschinenwesen - Institut für Energietechnik - Professur für Wasserstoff- und Kernenergietechnik		Förderkennzeichen: 02 NUK 063
Vorhabensbezeichnung: Entwicklung einer quantitativen Methode zur Kernmaterialverifikation		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung BMBF		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2021 bis 31.12.2023	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 555.091,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr.-Ing. habil. Antonio Hurtado	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

Es gibt keinen Bezug zu anderen Vorhaben.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

- AP1 Aufbereitung von Nullleistungsmessverfahren an Kernreaktoren
- AP2 Strahlungstransportsimulationen
- AP3 Entwicklung robuster Auswertelgorithmen mit Fokus auf Methoden des Machine/Deep Learnings
- 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 für Inspektionen

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP2.1 Es erfolgten weitere Anpassungen im AKR-2 Simulationsmodell, in denen vor allem die Spaltzonenumgebung + Steuerstäbe realitätsnäher abgebildet wurden. Die Modellan-

passungen wurden zunächst in SERPENT durchgeführt, welches als Grundlage für die Entwicklung eines vereinfachten SERPENT-AKR-Modells (SimpleAKR) diente. SimpleAKR bildet die reaktorphysikalischen Eigenschaften ausreichend ähnlich zum detaillierten Modell ab, spart jedoch signifikant Rechenzeit ein bei vergleichbaren Unsicherheiten der simulierten Größen. Die Modellierungsarbeiten zum vereinfachten AKR-Modell zielen auf eine Simulation von Neutronendetektionsereignissen im Zeitbereich ab (Eventgenerator für Neutronenverzweigungsprozesse) und soll für die Validierung des Auswertalgorithmus dienen.

- AP2.2 Es wurden Simulationen mit unterschiedlichen Spaltzonenkonfiguration durchgeführt, die am AKR-2 experimentell umsetzbar sind. Dabei wurden Proben mit bekannten (experimentell bestimmten) Reaktivitätskennlinien und bekannter Zusammensetzung innerhalb Kanal 1-2 des AKR-2 positioniert und das Rossi-Alpha bestimmt. Insbesondere wurde innerhalb des Berichtszeitraumes die Brennstoffmenge im AKR-2 variiert. Die Simulationsergebnisse zeigen, dass im Kontext der mit den neuen He3-Duo-Detektoren erreichbaren Messunsicherheiten kleine Änderung der Spaltzonenkonfiguration reproduzierbar erfasst werden können, was durch Messungen bestätigt werden konnte.
- AP3.2 Es wurden Dauermessungen mit festen Reaktorzuständen durchgeführt, die ein Sampling großer Datenmengen ermöglichen. Das Sampling ermöglicht eine genaue Analyse der Korrelationen der einzelnen Fitparameter unseres Auswertalgorithmus sowie der Korrelationen einzelner Detektorpaare. Diese Korrelationen wurden verwendet, um eine bessere Abschätzung der Messabweichungen zu bestimmen. Des Weiteren konnte die benötigte Rechenzeit des Algorithmus durch Codeoptimierungen und CUDA um den Faktor Zehn reduziert werden.
- AP4.3 Es wurden alternative Proton-Rückstoßdetektoren, die am AKR-2 zur Verfügung stehen, untersucht und getestet. Diese erfordern – wie die Szintillationsdetektoren – eine Pulsformanalyse zur Unterscheidung von gammainduzierten und neutroneninduzierten Ereignissen. Die Art der Pulsformanalyse unterscheidet sich jedoch maßgeblich. Der Priorität bleibt somit auf der Umsetzung der Messkette für Szintillationsdetektoren.
- AP5.1 Es wurden weitere Messungen (Rossi- α , Feynman- α) in verschiedenen Reaktorzuständen. Der Fokus lag auf Dauermessungen, um Korrelationen der Fitparameter unseres Auswertalgorithmus untersuchen zu können. Außerdem wurde der Rossi- α Versuch erstmalig im Rahmen der Lehre in Form von studentischen Praktika durchgeführt.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP2 Die in SERPENT erfolgten Modellanpassungen werden in MCNP implementiert, wonach mit den MCNP- und SERPENT-Modellen umfassende vergleichende Untersuchungen durchgeführt werden sollen. Das Ziel ist die Validierung der beiden MC-Modelle. SimpleAKR soll als Eventgenerator für Neutronenverzweigungsprozesse getestet werden. Mit diesem Modell können Neutronendetektionsereignisse ähnlich zur Messung simuliert werden, wodurch einerseits die Auswertmethoden validiert und der Einfluss des Detektorortes auf die Messergebnisse untersucht werden können.
- AP3 Abschließende Validierung des Auswertalgorithmus durch analytische und numerische Rechnungen. Die durch Dauermessungen gewonnenen Informationen zu Korrelationen der Fitparameter und Detektorpaaren sollen in den Auswertalgorithmus integriert werden, um eine genauere Messunsicherheit zu bestimmen. Zudem soll ein Simulator entwickelt werden, der Neutronenevents möglichst genau abbildet. Es sollen Messreihen generiert werden, die keine zusätzlichen systematischen Störeinflüsse durch den AKR-2 aufweisen. Die dadurch erhaltenen Informationen sollen auf bereits bestehende Experimente angewandt werden und diese hinsichtlich der Messunsicherheiten bestätigen.
- AP4 Die entwickelte Signalauswertelektronik soll auf die aktuelle Toolchain geupdatet werden. Außerdem soll die implementierte Logik verbessert und konfigurierbar werden. Die Datenübertragung soll verbessert werden.
- AP5 In Anlehnung an bereits erfolgten Simulationen sollen weitere Messungen mit einer veränderten Spaltzonenkonfiguration und den neuen Detektoren durchgeführt werden. Erste Messungen (Rossi- α , Feynman- α) mit den Proton-Rückstoßdetektoren sollen erfolgen. Bei allen Messungen soll besonders auf die Reproduzierbarkeit geachtet werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen - Keine -

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Technische Universität München, Arcisstr. 21, 80333 München		Förderkennzeichen: 02 NUK 067A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt KONHCP: Konsolidierung des „HTR Code Package (HCP), Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2022 bis 30.06.2025	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 568.735,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Rafael Macián-Juan	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

HCP ist eines der fortschrittlichsten integrierten Pakete zur Durchführung umfassender, sicherheitstechnisch relevanter, statischer und dynamischer Analyse des HTR, insbesondere des 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.

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 Validierungs-rechnungen (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: Ein weiteres Verständnis der HCP-Codelogik und des Eingabedateiformats wurde erreicht, um die IT bei der Erstellung des Benutzerhandbuchs zu unterstützen. Basierend auf der zuvor implementierten Methode des Grauen Vorhangs wurde die Kopplung zwischen Neutronik und Fluidodynamik weiter implementiert und die Funktion wird derzeit getestet und verifiziert. Zusätzlich wurde eine vollautomatische Steuerstab-Einführungsfunktion durch segmentiertes Einfügen von Steuerstäben implementiert.

AP3: Fortlaufende Aktualisierung des HCP Code Repository mit den Arbeiten der letzten sechs Monate. Mehrere Codesegmente mit Speicherlecks wurden gefunden und korrigiert. Eine teilweise Visualisierung der Ausgabedateien wurde implementiert und damit wurde auch das Einfügen von Steuerstäben unterstützt.

AP4: Eine erste Dokumentation über den Rahmen des Programms wurde erstellt.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1: In den nächsten Arbeiten werden die thermischen und Neutronenkopplungsfunktionen nach dem Einfahren des Steuerstabes weiter verfeinert. Darüber hinaus werden Untersuchungen zum transienten Verhalten des Systems nach Beginn des Einfahrens des Steuerstabs durchgeführt.

AP3: Als nächster Schritt wird die Erstellung des Benutzerhandbuchs für das HCP fortgesetzt, hauptsächlich für die Beschreibung der Model-Eingabedatei und der Scenario-Eingabedatei. Außerdem wird eine weitere Visualisierung der Ausgabedateien entwickelt.

AP4: Fortsetzung der Arbeiten an der Dokumentation.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine

Keine.Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Becker Technologies GmbH, Rahmannstr. 11, 65760 Eschborn		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: 01.01.2023 bis 30.06.2023
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 Kugelbetttyps. Übergeordnetes Ziel des Vorhabens ist es, die Funktionalität des HCP zu einem in seinen Grundfunktionen verifizierten und validierten Werkzeug zur Simulation sicherheitsrelevanter Abläufe im Primärkreis eines HTR weiterzuentwickeln und zentrale Prozesse wie das Verfahren der Regelstäbe und des Spaltprodukttransports in einem sog. „full core“ abzubilden.

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: Im Berichtszeitraum wurde am Code-zu-Code-Vergleich von STACY mit der IAEA STACY Stand-Alone Version gearbeitet und erste full-core Berechnungen durchgeführt.

Die STACY-Implementierung wurde verbessert, um die Berechnung des Quellterms und des Nuklidvektors zu verfeinern. Gegenstand des Testfalls war eine simulierte Brennstoffkugel, die 16350 TRISO-Partikel enthält. Das Szenario umfasste 20640 Stunden Normalbetrieb (Normal Operation Conditions, NOC) mit Temperaturen bis etwa 1000 °C und 100 Stunden Störfallphase (Accident Conditions, ACC) mit maximalen Temperaturen bis etwa 1400 °C.

In der Stand-Alone Version der IAEA gibt der Nutzer das Nuklid-Inventar vor, ebenso die Brennstofftemperatur, den Neutronenfluss und den Abbrand. Der TRISO-Defektanteil wurde in diesem STACY per Hand eingegeben, in der jetzt neu vorliegenden Version von STACY selbst berechnet. In der Abb. 1 und Abb.2 sind die Mengen des aus dem Brennstoff freigesetzten ^{137}Cs und ^{131}I dargestellt, die stimmen gut überein.

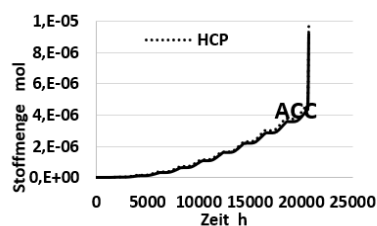


Abb.1: Aus Brennstoff freigesetztes ^{137}Cs

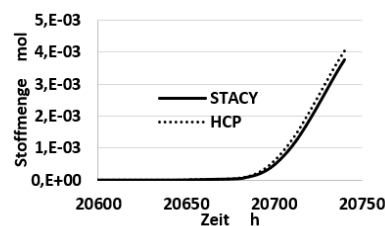


Abb.2: Aus Brennstoff freigesetztes ^{131}I

In Tests der voll-integrierten HCP-Version wurden die Eingangsdaten zur Brennstofftemperatur, des Nuklidinventar etc. die STACY zur Berechnung der Spaltproduktfreisetzung benötigt, von den HCP-Modulen TNT und MGT berechnet und bereitgestellt. Der Testfall ist eine 70 Tage lang bestrahlte Brennstoffkugel (mit 16350 TRISOs). Die erreichte Temperatur betrug 1150°C. Anfänglich von HCP falsch berechnete Diffusionskoeffizienten führten zur falschen Freisetzung von Spaltprodukten, weil die von MGT berechnete Brennstofftemperatur (auch Neutron-Flux) nicht an STACY übergeben wurde. Nach Überarbeitung des Programms werden die Daten jetzt vollständig und richtig an STACY übergeben.

Abb. 3 zeigt die Menge an ^{137}Cs , die aus dem Brennstoff freigesetzt wurde, berechnet mit STACY Stand alone (IAEA_SA) und mit HCP full core (HCP_FC). Die Berechnung mit HCP full core liefert die Brennstofftemperatur und das Nuklidinventar, die Eingangsdaten für STACY IAEA Stand Alone. Abb.3 zeigt einen guten Verlauf aber eine quantitative Abweichung. Abweichende Diffusionskoeffizienten für UO_2 ($2.71\text{E-}13$ in HCP, $3.183\text{E-}13$ in IAEA) sind sicherlich zum Teil für die Unterschiede verantwortlich.

Da der Code mittlerweile konsistente Ergebnisse liefert, ist eine genauere Analyse der Ergebnisse sowie der Berechnungsschritte des Codes notwendig, um die Ergebnisse zu überprüfen und zu verbessern. Ebenso sind Code-zu-Code und Code-zu-Experiment-Berechnungen notwendig, um die Full-Core-Version zu validieren.

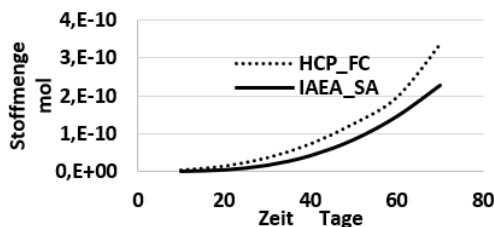


Abb.3: Aus Brennstoff freigesetztes ^{137}Cs

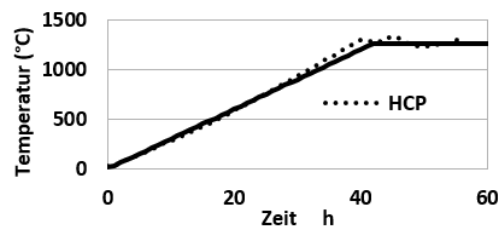


Abb.4: NACOK Aufheizrate im Vergleich mit HCP

AP2.2: Ein vereinfachter Reaktortestfall wurde in HCP aufgebaut, um die Fähigkeiten des Full-Core-Modells zu testen. Der Reaktor besteht aus 113 00 Kugeln, hat einen aktiven Kern von 21 m^3 . Der Kern ist von einem Graphitreflektor umgeben. Eine Leistung von 50 MW wurde gesetzt, um eine realistische Leistungsdichte ($2,5\text{ MW/m}^3$) abzubilden. Es zeigte sich, dass der effektive Neutronenvervielfachungsfaktor (k_{eff}) mit und ohne STACY-Modul unterschiedlich berechnet wurde. Die notwendige Angabe der Porengröße und Porendichte im Graphit im STACY-Modul führt zu einer Verringerung des k_{eff} . Im nächsten Schritt ist dieses Problem zu lösen, um den vereinfachten Reaktor mit STACY berechnen zu können.

Die zusätzliche Validierung der Strömungsmechanik an Hand von den Heiz- und Kühlphasen der NACOK-II TARGET Experimente wird ebenfalls durchgeführt. NACOK (Naturzug im Core mit Korrosion) waren Experimente zur Untersuchung der Strömungsmechanik und der Graphitkorrosionsprozesse eines HTR-Kerns bei natürlicher oder erzwungener Konvektion. TARGET steht für Transport, Deposition und Resuspension von Graphitstaub in Heliumatmosphäre bei hohen Temperaturen. Es wurden 4 Experimente durchgeführt, V1-V4, mit unterschiedlichem Pebbledurchmesser und Pebbleanordnung. Jedes Experiment mit den Zieltemperaturen: 500°C , 800°C , 1100°C . Für die Validierung wurden 4 Einzelmodelle vorbereitet, die den V1-V4 Experimenten entsprechen. In Abbildung 4 wird die Heizphase mit 30 K/h durch HCP simuliert.

4. Geplante Weiterarbeiten

- Fortsetzung des Code-zu-Code-Vergleichs für die full-core Version.
- Aufbau und Berechnung eines vereinfachten Reaktors.
- HCP Simulation der NACOK-II Experimente
- Grundsätzlich sind zur Verbesserung des Ausgabeformates auch Arbeiten auf der programmiertechnischen Ebene vorgesehen die im vorangegangenen Zeitraum nicht geführt wurden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Teilnahme an den KernThemen 2023 in Dresden am 3.-4. Mai 2023 und Vorstellung des KONHCP Projekts.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Technische Universität Dresden, 01062 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 068A	
Vorhabensbezeichnung: Entwicklung und Einsatz robuster elektrischer Mess- und Bildgebungsverfahren zur hochaufgelösten Erfassung von thermohydraulischen Parametern in Großversuchsanlagen der nuklearen Sicherheitsforschung (ROBIN)			
Zuordnung zum FuE-Programm: 7. Energieforschungsprogramms der Bundesregierung in der nuklearen Sicherheitsforschung und der Strahlenforschung			
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2022 bis 31.12.2024		Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.677.885,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr.-Ing. habil. Dr. h. c. Uwe Hampel	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

Arbeitspaket 1: Sensorische Komponenten für hohe Temperaturen und Drücke

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

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

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

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

- Experimentelle Studien mit EIT-Sensoren

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im ersten Halbjahr 2023 wurden die Arbeiten zur Technologieentwicklung für hochtemperaturgeeignete Sensorkonzepte (AP 1) und Fügetechnologien für die Bildgebungstechnik in thermohydraulischen Versuchsanlagen (AP 2) weiter vorangetrieben. Die Voruntersuchungen im HZDR Autoklaven zur Heißdampfbeständigkeit an Musterproben von TUD-IAVT zur Definition geeigneter Materialien und Materialpaarungen wurden seitens TUD-PBM abgeschlossen. Da beschlossen wurde, den Elektronikentwurf für die hochtemperaturfesten Komponenten an die Teletronic Rossendorf GmbH (TTR) im Unterauftrag zu vergeben, fanden mehrere bilaterale Treffen und Besuche von TUD-PBM und TTR bei TUD-IAVT statt, bei denen Schaltungsdetails und Fügekonzepte sowie Einsatzbedingungen detailliert diskutiert wurden.

Das gemeinsame Projekttreffen vom 15. bis 17. Mai 2023 im vergangenen Halbjahreszeitraums wurde von TUD-PBM gemeinsam mit dem Projektpartner CEA ausgerichtet und fand in Aix-en-Provence statt. Das Treffen wurde mit einem Sand-Pit-Workshop „Robust instrumentation for thermal hydraulic experiments“ verbunden. Durch die Einladung von Mitgliedern der *International Society for Industrial Process Tomography* wurde die Reichweite des Projektes vergrößert und es kamen interessante Diskussionen zu technologischen Problemen und Lösungsansätzen zu Stande. Ein besonderes Highlight war die Exkursion zur Großbaustelle des Fusionsreaktors ITER mit einmaligen Einblicken in Funktionsweise, Technik und Problem während einer beeindruckenden Führung durch die Anlage.

Für AP 1.1 wurde ein Konzept für Keramik-Metall-Signaldurchführungen für die Sensorintegration in Komponenten von Thermohydraulikversuchsständen erstellt und die dazugehörige Werkstoffauswahl abgeschlossen. Zur Fertigung der Gittersensoren/Nadelsonden ist das Laserlöten unter Verwendung von Aktivloten vorgesehen, was zunächst an $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{Al}_2\text{O}_3$ -Verbindungen untersucht wurde, um es anschließend auf $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{Metall}$ (1.4571)-Verbindungen zu übertragen. In vorab durchgeführten Simulationen wurde die Möglichkeit der Grenzflächenstrukturierung zur Beeinflussung von thermisch induzierten Spannungen gezeigt. Vergleichende Experimente zum Vakuumlöten führten zu hohen mechanischen Festigkeitswerten für $\text{Al}_2\text{O}_3/1.4571$ -Verbindungen. Es wurden erste Versuche zum Einschmelzen von Titan in Isolatorröhrchen durchgeführt. Positive Ergebnisse bestätigen das Konzept für diese Arbeiten.

Im Berichtszeitraum erfolgte der Abbau der thermohydraulischen Anlage SECA und ihr Transfer in neue Laborräume.

Für die in AP 1.2 geplanten Wandlerelemente wurden die Ergebnisse des Autoklaventests (Wasser/Wasserdampf bis 290 °C) zur Materialcharakterisierung typischer Dickschichtmaterialien (Isolationen und Leitstrukturen) ausgewertet. Die Isolationsschichten zeigten oberhalb von 150 °C, wie erwartet, eine verstärkte Degradation und auch die Al_2O_3 -Keramik (nur 96 %) zeigte korrosionsbedingte Veränderungen. Von den evaluierten Leitstrukturen blieb nur das Ag intakt. Anhand der Ergebnisse wurden weitere Substrate ($\text{Al}_2\text{O}_3 > 99 \%$, ZrO_2 , metallischen Passivierungsschichten) für zukünftige Tests aufgebaut. Für die zu fertigenden Pt-Widerstandselemente wurden erste erfolgreich strukturierte Dünnschichtabscheidungen auf Al_2O_3 durchgeführt und die Widerstandswerte charakterisiert. Die Konzepte zum Einbringen von Wandlerelementen in Rohrwandungen wurden in Zusammenarbeit von TUD-IAVT, TUD-PBM und TUD-WKET nochmals präzisiert. Erste Versuchsaufbauten zum Fügen von keramischen Sensoren in Edelstahl sowie zur Prüfung im Autoklaventest wurden entworfen.

Die Schaltung für die hochtemperaturtaugliche Elektronik (AP 1.3) basierend auf dem OPA211-HT wurde in Zusammenarbeit mit TUD-PBM nochmals überarbeitet und erweitert. Die Simulationsergebnisse der Schaltung zeigen die gewünschte Funktionalität am stark vereinfachten Sensormodel. Im Rahmen des Unterauftrages wurden die Aufgaben zum Schaltungsdesign mit der Fa. Teletronic Rossendorf GmbH abgesprochen und übergeben.

Neben der angedachten keramischen Lösung soll auch eine hochtemperaturtaugliche Leiterplattenvariante (auf Polyimidbasis) aufgebaut werden. Am TUD-IAVT wurde mit Technologieversuchen zur Parameterevaluation der einzusetzenden Verbindungstechniken an den keramischen Testbaugruppen begonnen.

Mit der Fertigung des Prototypen eines axialen Gittersensors (AP 2.1) konnte aufgrund des verspäteten Starts der Doktorandin bei TUD-PBM noch nicht begonnen werden. Eine Konzeptstudie sowie technische Skizzen liegen jedoch bereits vor.

Für AP 2.3 wurden die Autoklaventests der Labormuster für die Wandlerelemente (Thermistoren) abgeschlossen. Die neue Doktorandin bei TUD-PBM nahm im März 2023 ihre Arbeit auf. In den ersten 4 Monaten beschäftigte sie sich intensiv mit dem Literaturstudium zur thermischen Anemometrie, Thermodynamik, insbesondere dem Wärmetransport an Grenzflächen, und den Grundlagen der Kerntechnik bzw. großskaliger thermohydraulischer Versuchsanlagen. Erste Schaltungskonzepte zur phasenaufgelösten thermischen Anemometrie auf Basis des TAGS-Konzeptes unter Nutzung der thermischen Transienten Methode wurden implementiert und simuliert.

AP 3: Es wurden gemäß Arbeitsplan noch keine Tätigkeiten durchgeführt.

4. Geplante Weiterarbeiten

In AP 1.2 werden seitens TUD-PBM die bei TUD-IAVT gefertigten miniaturisierten TAGS-Wandler im Labor erprobt. Insbesondere werden Experimente zur Überhitzbarkeit und thermischen Trägheit durchgeführt. Ebenso sind weitere Qualifizierungsexperimente im Autoklaven für die Dampfbeständigkeit der Kontakt- und Isolationsschichten an den neu aufgebauten Materialkombinationen vorgesehen. Des Weiteren sind neue Abscheideversuche der Dünnschichtwiderstandselemente im Subtraktivverfahren geplant. Für die Charakterisierung der Widerstandswerte nach der Fertigung werden Hochtemperaturlagerungen durchgeführt, um die Stabilität der Widerstände bei Einsatztemperatur zu gewährleisten. Für die Wandlerelemente in den Rohrwandungen sollen erste Technologiedemonstratoren (Al_2O_3 auf Edelstahl gelötet) hergestellt und im Autoklaven erprobt werden. Weiterhin ist die Herstellung erster Sensorsubstrate in Dickschichttechnologie geplant.

Im 2. Halbjahr 2023 soll die Korrosionsbeständigkeit der Keramik-Metall-Verbindungen in Tests im Autoklaven nachgewiesen werden. Zusätzlich soll die Gasdichtheit der gelöteten Verbindungen mittels Helium-Lecktest untersucht werden. Es ist vorgesehen, einen Prototypen des neuen Sensordesigns und einer elektrischen Durchführung zu fertigen.

Für die Fertigung der Hochtemperaturrelektronik (AP 1.3) ist die Fortführung und Auswertung der Parameterevaluation für die verschiedenen Verbindungstechnologien am TUD-IAVT geplant. Anhand der Ergebnisse sollen anschließend die Testsubstrate für die Versuche zur isothermen Lagerung bei 150 bis 200 °C gefertigt und ausgelagert werden, um die Langzeitstabilität der Verbindungen zu überprüfen. In enger Zusammenarbeit mit der Teletronik Rossendorf GmbH sollen das Layout und der Aufbau erster Funktionsmuster für die Schaltungsevaluation vorangetrieben werden.

Für AP 2.2 ist seitens TUD-PBM die Implementierung eines ersten Prototypen für den axialen Gittersensor für niedrige Temperaturen und Drücke geplant. Die Umsetzung eines Sensors für einen erweiterten Temperatur- und Druckbereich wird von dem Fortschritt der Arbeiten zu dampfbeständigen Durchführungen (AP 1.1) abhängen. Aufgrund des hohen technologischen Risikos wird die axiale Bildgebung mittels Impedanztomographie in Absprache mit FAU weiterverfolgt.

In AP 2.3 werden die Tests der neuen Wandlerelemente von TUD-IAVT seitens TUD-PBM weiter fortgeführt. Zudem werden die neuen Schaltungskonzepte auf Basis der thermischen Transienten Methode zur phasenaufgelösten thermischen Anemometrie zunächst einkanalig und später als 3x3 Matrix aufgebaut und erprobt. Hierfür wird ein Versuchsstand aufgebaut, welcher sowohl einphasig als auch zweiphasig (Luft/Wasser) betrieben werden kann.

An der Professur TUD-WKET ist die Inbetriebnahme der thermohydraulischen Anlage SECA am neuen Standort vorgesehen.

Bei TUD-IAVT wird die Stelle des Nachwuchswissenschaftlers (100 %) zum 01.08.2023 durch Herrn MSc. Oliver Albrecht besetzt. Dies wurde vorher an den Projektträger gemeldet.
AP 3: Es sind noch keine Arbeiten geplant.

5. Berichte, Veröffentlichungen

- Studienarbeit Herr Sergey Saakyan: „Entwicklung umgebungsresistenter Aufbau- und Verbindungstechniken für anemometrische Sensoren in Wasser/Wasserdampf Strömungen“, Mai 2023
- Studienarbeit Herr Lukas Petersen: „Konzepte für eine hochtemperaturtaugliche Elektronik bis 200 °C“, Mai 2023

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Prof. Dr. Thorsten Pöschel, Lehrstuhl für Multiscale Simulation of Particulate Systems		Förderkennzeichen: 02 NUK 068B
Vorhabensbezeichnung: Entwicklung und Einsatz robuster elektrischer Mess- und Bildgebungsverfahren zur hoch- aufgelösten Erfassung von thermohydraulischen Parametern in Großversuchsanlagen der nuklearen Sicherheitsforschung (ROBIN)		
Zuordnung zum FuE-Programm: 7. Energieforschungsprogramms der Bundesregierung in der nuklearen Sicherheitsfor- schung und der Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2022 bis 31.12.2024	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 707.637,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Thorsten Pöschel	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

Arbeitspaket 1: Sensorische Komponenten für hohe Temperaturen und Drücke

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

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

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

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

- Experimentelle Studien mit EIT-Sensoren

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Die Hardware zur Messwerterfassung für den 3D EIT-Sensor wurde gemäß der im Zwischenbericht 2 genannten Spezifikationen bestellt und befindet sich teilweise noch im Zulauf. Es können 64 Elektroden simultan mit unterschiedlichen Strommustern angeregt und gleichzeitig die Spannungen an diesen gemessen werden. Zur Störunterdrückung sind differentielle Eingänge vorgesehen. Die Abtastrate der Ein- und Ausgänge beträgt maximal 1MHz.

Das Analog-Front-End (AFE) zum Anschluss der Datenerfassungshardware an den EIT Sensor befand sich im Berichtszeitraum in der Entwicklungs- und Testphase. Im Vergleich mit dem AFE des 2D-Sensors wird beim 3D Sensor eine höhere Flexibilität der Konfiguration der einzelnen Elektroden und eine viel höhere Bandbreite benötigt, was eine vollständige Überarbeitung erforderlich macht. Es wurde festgelegt, dass im Funktionsmuster des 3D Sensors die Elektroden in jeweils eine Anregungs- und Messelektrode segmentiert sein werden, um den Einfluss von Potenzialsprüngen an der elektrochemischen Doppelschicht Elektrode - Elektrolyt während der Messung zu minimieren.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP 2.1: In den nächsten Schritten wird das AFE zur Ankopplung an den EIT Sensor fertiggestellt und aufgebaut, die Messhardware wird angekoppelt und programmiert. Es ist geplant, die Hardware zunächst an den bisherigen 2D Sensor anzukoppeln, um die simultane Anregung aller Elektroden zu testen und Erfahrungen mit der Hardware zu gewinnen.

AP 2.2: Zum Einsatz des EIT Sensors für die axiale Bildgebung in Rohren wird ein Versuchsstand aufgebaut, in dem in eine flüssigkeitsgefüllte Säule zur Simulation von Gasblasenverteilungen 3D gedruckte Verdrängerelemente hineingelassen werden können. Der Messstand wird automatisiert, sodass nach Fertigstellung eine sehr große Anzahl verschiedener Leitfähigkeitsverteilungen im Labor untersucht und neben den Daten der FEM Simulation zum Training der KI herangezogen werden können.

AP 3: Es sind noch keine Arbeiten geplant.

5. Berichte, Veröffentlichungen

in Vorbereitung:

TSS-ConvNet for Electrical Impedance Tomography Image Reconstruction, Ayman Ameen, Achim Sack & Thorsten Pöschel

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universität der Bundeswehr München – Institut für angewandte Mathematik und wissenschaftliches Rechnen (LRT-1)		Förderkennzeichen: 02 NUK 071
Vorhabensbezeichnung: NukSiFutur-Nachwuchsgruppe iCFD4NS: Innovative Algorithmen für strömungsmechanische Fragestellungen im Bereich der nuklearen Sicherheit		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2022 bis 30.06.2027	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.835.805,00 EUR	Projektleiter: Dr.-Ing. Josef Haßlberger	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Die Einarbeitung der Doktoranden in die Grundlagen der numerischen Strömungsmechanik und in die jeweilige Simulationssoftware, wie im letzten Halbjahresbericht beschrieben, ist abgeschlossen.

Themengebiet 1 (H₂/CO-Deflagration bzw. Explosion): Zu Arbeitspunkt 1.1 wurde eine Reihe von direkten numerischen Simulationen turbulenter statistisch-planarer H₂-CO-Luft Flammen durchgeführt. Dabei wurde das Brennstoff-Oxidator Äquivalenzverhältnis und die H₂-CO Brennstoffzusammensetzung variiert, die Generierung der Datenbasis ist aber noch nicht abgeschlossen. Einige Schlüsselgrößen zur Charakterisierung turbulenter Flammen (Flammenoberfläche, turbulente Brenngeschwindigkeit, Brennrate pro Flammeneinheitsfläche) wurden bereits ausgewertet, wodurch die grundsätzliche Plausibilität der Simulationen verifiziert werden konnte. Die Simulationsergebnisse und deren Diskussion sind in einem bereits eingereichten Konferenzbeitrag für den 31. Deutschen Flammentag dargelegt.

Themengebiet 2 (Wärmetransport in Flüssigmetallen und Salzschnmelzen): Zu Arbeitspunkt 2.1 wurde ein a-priori Tool entwickelt für die explizite Filterung der hochaufgelösten Referenzdaten und zur Auswertung geeigneter Qualitätskriterien (Matrixnormen, Korrelationskoeffizienten, etc.), um die Güte unterschiedlicher Turbulenzschließungsmodelle beurteilen zu können. Außerdem wurde ein dem Stand der Wissenschaft und Technik entsprechendes Grobstrukturmodell (sigma-Modell nach Nicoud et al., 2011) anhand einer rechteckigen Kanalkonfiguration im a-posteriori Sinne evaluiert. Besonderes Augenmerk lag dabei auf dem korrekten Modellverhalten in Wandnähe. In einem Konferenzbeitrag für das 14th International ERCOFTAC Symposium on Engineering Turbulence Modelling and Measurements werden die zugehörigen Ergebnisse der Öffentlichkeit vorgestellt.

Themengebiet 3 (Auswaschen radioaktiver Aerosole / Pool Scrubbing): Zu Arbeitspunkt 3.1 wurden vergleichsweise hochaufgelöste Detailsimulationen an Einzelblasen durchgeführt. Um der Motivation des Themengebiets gerecht zu werden, wurde außerdem damit begonnen, eine anwendungsnähere Simulationskonfiguration zu erproben, womit die Eindüsung und Interaktion mehrerer Luftblasen in einem Wasserbecken gemeint ist. Hierzu wurde ein Konferenzbeitrag für die 19th Multiphase Flow Conference and Short Course erstellt, welcher mit dem Best Poster Award ausgezeichnet wurde.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im nachfolgenden Berichtszeitraum wird in Übereinstimmung mit dem Projektplan weiterhin zu den Arbeitspunkten AP 1.1, AP 2.1 und AP 3.1 gearbeitet. In AP 1.1 erfolgt zusätzlich zur Variation des Brennstoff-Oxidator Äquivalenzverhältnisses und der H₂-CO Brennstoffzusammensetzung die Erweiterung der Datenbasis hinsichtlich unterschiedlicher Turbulenzintensitäten. Zusätzlich zu den rechenintensiven direkten numerischen Simulationen mit detaillierter Mehrschrittchemie und detaillierter Mehrkomponentendiffusion, wird eine ressourcenschonendere Simulationsstrategie mit einer vereinfachten Beschreibung der chemischen Reaktion abgeleitet. In AP 2.1 erfolgt weiterhin die a-priori Analyse der Datenbasis für turbulenter Wärmetransport von Alcántara-Ávila & Hoyas (2021). Dabei werden die wichtigsten Kennzahlen des Problems, d.h. die auf die Wandschubspannung bezogene Reynolds-Zahl und die Prandtl-Zahl, variiert, um systematische Aussagen zur Eignung unterschiedlicher Turbulenzmodellierungsansätze im Kontext der Grobstruktursimulation zu erhalten. Mit den in AP 3.1 erstellten Simulationskonfigurationen werden die für die Abscheideeffizienz radioaktiv belasteter Partikel potentiell relevanten Parameter wie Oberflächenspannung, Gas-Flüssigkeit Dichte- und Viskositätsverhältnis, Partikeldichte und -durchmesser etc. systematisch variiert, um deren Einfluss zu quantifizieren.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Bisher keine zitierfähigen Publikationen.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universität Stuttgart, Keplerstraße 7, 70174 Stuttgart		Förderkennzeichen: 02 NUK 074A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt MISHA: Modellierung von Innovativen Micro Modular Reactors mit Kalium Heat Pipes mit der nuklearen Rechenkette der GRS, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2022 bis 31.08.2026	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.350.038,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr.-Ing. Jörg Starflinger	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

Die Arbeiten umfassen reaktorphysikalische und thermohydraulische Modellverbesserungen bzw. -erweiterungen an der GRS Rechenkette, insbesondere zu Kalium-gefüllte Heat Pipes, deren Validierung anhand von neuen Experimenten am IKE, die Simulation und Optimierung eines kompakten Joulekreislaufs 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 Joulekreisläufe 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 Joulekreisläufe 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: Literaturrecherche zu experimentellen Arbeiten über Hochtemperatur-Wärmerohre insbesondere hinsichtlich verwendeter experimenteller Versuchsaufbauten und eingesetzter Messtechnik.

Festlegung der messtechnischen Zielgrößen (Temperaturerfassung innerhalb/außerhalb des Wärme-rohrs, Bestimmung der Wärmerohr-Wärmeübertragungsleistung) und der experimentellen Versuchs-parametrierung (Variation Wärmerohrfüllgrad, Wärmerohrorientierung/neigungswinkel, Experimente mit definiertem Gasvolumen von nicht-kondensierbarem Gas im Wärmerohr).

Konzeptioneller Entwurf (inkl. Designvarianten) von Heiz-/Kühlsystem, von mechanischem Versuchsaufbau und Wärmerohrgeometrie inkl. Materialauswahl, Erstellung CAD-Modell des Heizsystems und technische Fertigungszeichnungen für Fertigung von Wärmerohren mit Innenrillen.

Durchführung diverser Beschaffungsmaßnahmen u. a. Rohrhälbzeug für Wärmerohre (Werkstoff Inconel 600) und Beheizungssystem (Werkstoff Cu), elektrische Hochleistungsheizpatronen, Hochtemperaturisolierung, Gleichstromspannungs-/Leistungsregelungssystem und Firmenbeauftragung für Herstellung der Rillenstruktur im Wärmerohr.

AP4.2: Die Untersuchung des bereits implementierten dynamischen Modells für Wellendrehzahl erbrachte zufriedenstellende Ergebnisse (Simulation Lastwechsel von 100 % auf 70 % in 10 s). Zu-dem Untersuchung von verschiedenen Regelungsstrategien für den lastabhängigen Betrieb von Turbomaschinen (z. B. durch Regelventile, Vorratsbehälter etc.). Aufgrund der Kreislaufsensitivität bzgl. des Verdichters Überprüfung der Verdichterleistungsgrenzen anhand analytischer Berechnungen. Eine lineare Interpolation im Leistungskennfeld erbringt nicht die erforderliche Genauigkeit für das Modell. Daher Anwendung einer bikubischen Spline-Interpolation, die der Genauigkeitsanforderung genügt. In diesem Zusammenhang Konditionierung von ATHLET zur Übernahme der neuen Inputdaten und Suche entsprechender Betriebspunkte aus den Interpolationsberechnungen. Die Verdichterleistungsgrenzen sind nun genauer analytisch berechenbar.

AP4.3: Überprüfung des Wärmetauschermodells bzgl. des Anfahrverhaltens unter dem Gesichtspunkt einer Übereinstimmung mit Literaturdaten.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP3.1: Durchführung von Ansys-Simulationen für thermische und mechanische Analyse des Heiz-/ Kühlsystems. Nachfolgend Erstellung eines kompletten CAD-Modells des Heiz-/Kühlsystems.

Aufbau einer experimentellen Anordnung für das Heizsystem zur Leistungsprüfung/-bewertung. Beschaffung aller für den Aufbau des Heizungssystems erforderlichen Komponenten/Materialien.

Finaler Entwurf Kühlsystem und Aufbau einer experimentellen Anordnung zur Funktionsüberprüfung. Beschaffung aller für den Aufbau des Kühlsystems erforderlichen Komponenten/Materialien.

Entwurf peripherer mechanischer Versuchsaufbau (Trägersystem) und Erstellung des CAD-Modells. Beschaffung aller für den Aufbau erforderlichen Komponenten/Materialien.

Entwurf/Festlegung Messsystem inkl. Messsensorik. Weitere Beschaffungsmaßnahmen (u. a. Wärmeträger Kalium, Messsensorik etc.) für Herstellung und Betrieb der Wärmerohre.

AP4.1: Die Untersuchungspunkte zu sCO₂ sind vorerst abgeschlossen. Zukünftige Entwicklungen erfordern ggf. eine weitere Implementierung der stoffspezifischen sCO₂-Eigenschaften.

AP4.2: Überprüfung möglicher Instabilitäten des neu implementierten Modells für die Leistungskennfeldhandhabung. Hierzu Simulationen zur Untersuchung verschiedener Kontrollstrategien, die zum besseren Verständnis beitragen, und Auswahl der geeignetsten Strategie. In Bezug auf AP4.5 kann mit Implementierung der Kontrollstrategien zudem auch die Funktionsweise dynamischer Modelle vertieft untersucht werden.

AP4.3: Weitere/r Analyse/Vergleich bisher verwendeter Korrelationen mit State-of-the-Art Korrelationen, die in AP4.1 gefunden wurden. Um die geeignetste Korrelation für den spez. Anwendungsfall zu finden, werden div. Korrelationen unter Berücksichtigung der Designvarianten und Wärmeübertrageranwendung untersucht und die erhaltenen Ergebnisse mit Literaturdaten verglichen.

5. **Berichte, Veröffentlichungen** - Keine.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Gesellschaft für Reaktorsicherheit, (GRS) gGmbH, Schwertner- gasse 1, 50667 Köln		Förderkennzeichen: 02 NUK 074B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt MISHA: Modellierung von Innovativen Micro Modular Reaktoren mit Kalium Heat Pipes mit der nuklearen Rechenkette der GRS“		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2022 bis 31.08.2026	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.185.208,91 EUR	Projektleiter: Fabian Weyermann	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Im Rahmen dieses Vorhabens soll eine gekoppelte Simulationsumgebung bestehend aus den Programmen ATHLET und FENNECS für die sicherheitstechnische Bewertung von 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.

Die Arbeitsziele des Gesamtprojektes sind im Einzelnen: In AP1 wird ein 3D-Neutronik-Modell des Referenz-MMRs erstellt, in AP2 wird ATHLET für den Referenz-MMR ertüchtigt, wobei insbesondere die Simulation der Kalium-gefüllten Heat Pipes im Fokus steht. In AP3 werden Experimente mit Kalium-gefüllten Heat Pipes durchgeführt, um Modellentwicklung und -validierung zu unterstützen und in AP4 werden verbesserte Modelle für den Joule Kreislauf des Referenz-MMR erarbeitet. In AP5 werden diese Arbeiten zusammengeführt, so daß ein konsistentes integrales Simulationsmodell mit ATHLET-FENNECS entsteht. Mit diesem werden in AP6 Simulationen von ausgewählten Transienten vorgenommen, bewertet und das Sicherheitskonzept des Referenz-MMRs eingeschätzt. AP7 beinhaltet Koordinierung und Dokumentation.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Im Berichtszeitraum wurden Arbeiten an den Arbeitspaketen AP1 und AP2 durchgeführt:

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.

Zunächst wird der Monte-Carlo-Code Serpent verwendet, um nötige neutronenkinetische und Materialgrößen zu bestimmen (AP1.1), welche mit in die FENNECS Rechnung eingehen (AP 1.2). Nachdem erste Ergebnisse erzielt wurden, soll das Modell durch Anwendung der Superhomogenisierungsmethode verbessert und mögliche Homogenisierungsfehler behoben werden (AP 1.3). Mit diesem Modell berechnete Kenngrößen wie die Leistungsverteilung werden dann durch Vergleich mit Serpent-Ergebnissen und, so weit verfügbar, publizierten Daten des Referenz-MMR qualifiziert (AP 1.4). Um den Referenz-MMR vollständig abzubilden, wird es nötig sein, das Vernetzungstool PEMTY um spezielle Geometrielemente wie Lochplatten oder Diskontinuitäten im Kern zu erweitern (AP 1.5).

AP2: Entwicklung von ATHLET zur Simulation von Kalium-Heat Pipes.

Aktuelle, vielversprechende Micro-Modular-Reaktorkonzepte verwenden metallische Heat Pipes zur Kühlung des Kerns. Die Simulation dieser soll zur sicherheitstechnischen Bewertung mit ATHLET ermöglicht werden. Dafür werden in einem ersten Arbeitsschritt Kalium als zwei-phasiges Arbeitsmedium implementiert. Anschließend

werden geeignete Modelle für metallische Arbeitsmedien sowie für Heat Pipes implementiert. Nachfolgend sollen Korrelationen für weitere MMR Komponenten eingebaut werden. Abschließend dienen die experimentellen Ergebnisse aus AP 4 zur Validierung des Heat Pipe Modelles.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum erfolgten Arbeiten in den Arbeitspaketen AP1.1, AP1.2 und AP2.1, AP2.2.

- AP1.1: Für die Arbeit mit SERPENT wurde ein Windows-Subsystem für Linux eingerichtet und die entsprechenden Bibliotheken mit Wirkungsquerschnitt- und Zerfallsdaten vorbereitet. Größere Teile des Reaktormodells wurden bereits erstellt, das Modell des Kerns muss noch finalisiert werden.
- AP1.2: Ein grobes Modell des Reaktors wurde in FENNECS erstellt. Um das Modell zu verfeinern und Rechnungen durchzuführen werden Ergebnisse der SERPENT Rechnungen benötigt.
- AP2.1: Für die Implementierung von Kalium als Arbeitsfluid wurde eine umfangreiche Literaturrecherche bezüglich dessen Stoffwerten durchgeführt, wodurch die geeigneten Korrelationen identifiziert werden konnten. Da die direkte Auswertung dieser Korrelationen während einer ATHLET-Simulation zu viel Rechenzeit in Anspruch nehmen würde, wurden die Siedekurve sowie die Zustandsgleichung von Kaliumdampf mittels Splines interpoliert. In ATHLET wurden dann die ermittelten Splinekoeffizienten und Splineinterpolationsroutinen für eine sehr schnelle Auswertung implementiert. Für die optimale Wahl der notwendigen Stützstellen wurde ein neuartiges Verfahren entwickelt und implementiert. Die neu implementierten Programteile wurden entsprechend der GRS-Softwarestandards verifiziert und getestet. Abschließend wurde das durchgeführte Arbeitspaket in einem Technische Bericht dokumentiert. Kalium wird ab der nächsten ATHLET Programmversion (Version 3.4) voraussichtlich im Herbst 2023 den Nutzern zu Verfügung stehen.
- AP2.2: Es wurde weiter zu Heat Pipe gekühlten Mikro-Modularen Reaktoren und zur Theorie von Heat Pipes recherchiert. Verschiedene Modellierungsmöglichkeiten für die in Heat Pipes ablaufenden Prozesse, wurden erarbeitet und werden aktuell diskutiert.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1.1: Nachdem die Modellierung des Kerns in SERPENT abgeschlossen ist, sollen die eigentlichen Rechnungen durchgeführt werden. Die Ergebnisse fließen zum Teil in das FENNECS Modell ein, wie zum Beispiel Daten zu Energiegruppen und Wirkungsquerschnitten, und dienen zum Teil als Vergleichswert für FENNECS Ergebnisse.
- AP1.2: Im nächsten Schritt wird die Geometrie des FENNECS Modells verfeinert und an das finale SERPENT Modell angepaßt. Nachdem der FENNECS Datensatz um die in SEPARENT berechneten neutronen-physikalischen Daten erweitert wurde, können Rechnungen mit FENNECS durchgeführt werden.
- AP2.2: Entwicklung eines Heat Pipe-Modelles für das in ATHLET befindliche Gleichungsmodell, welches die Wirkung der Kapillarstruktur berücksichtigt und die Druckverteilung zwischen den Phasen abbildet. Erste Tests mit vereinfachten Simulationsfällen sollen durchgeführt werden. Möglicherweise sind unterschiedliche Modelle zu vergleichen. Nachdem ein geeignetes Modell implementiert ist, können weitere Modelle schrittweise ergänzt werden: Verbesserte Korrelationen für Verdampfung/Kondensation, Druckverluste, Wärmeleitung in der Dochtstruktur/ Flüssigkeit, etc.

5. Berichte, Veröffentlichungen

- Technischer Bericht zu AP2.1: TB-ECD-01-23

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universität Stuttgart Keplerstr. 7, 70174 Stuttgart	Förderkennzeichen: 02 NUK 078A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt InnoPhase: Innovative Methoden der KI zur Beschreibung hochkomplexer Vorgänge in der späten Unfallphase, Teilprojekt A	
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit	
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.02.2027	Berichtszeitraum: 01.03.2023 bis 30.06.2023
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.337.344,00 EUR	Projektleiter: Starflinger, Prof. Dr.-Ing. Jörg

1. Vorhabensziel / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und erzielte Ergebnisse

AP1: Die Arbeiten konnten noch nicht begonnen werden. Nichtsdestoweniger gelten die Vorarbeiten der Projektpartner der RUB als wichtig, da sie den noch einzustellenden Promovierenden einen guten Einstieg ermöglichen werden. Erste vorläufige Rahmenbedingungen bzgl. der verwendeten Programmiersprache und Bibliothek wurden in Abstimmung mit dem MLS (Machine Learning for Simulation science) festgelegt.

AP2: Keine Aktivität in den ersten 3 Monaten. Hier wurde eine Kandidatin gefunden, die zum 01.10.2023 beginnen wird. In ihrem internationalen Kerntechnikstudium hat sie vertiefte Kenntnisse im Bereich „schwerer Störfälle“ gesammelt und bringt daher sehr gute Voraussetzungen für diese Stelle mit.

AP3.1: Keine Aktivität in den ersten 3 Monaten. Hier wurde eine Kandidatin gefunden, die ab dem 01.09.2023 am IKE (Institut für Kernenergetik und Energiesysteme) ihre Promotion auf dem Thema beginnen wird. Sie hat bereits auf dem Gebiet der KI im Rahmen ihrer Masterarbeit gearbeitet und bringt daher sehr gute Voraussetzungen für diese Stelle mit.

AP5: Keine Aktivität in den ersten 3 Monaten. Hier wurde ein Kandidat gefunden, der ab dem 01.09.2023 am MLS seine Promotion auf dem Thema beginnen wird. Der Kandidat hat bereits auf dem Gebiet der KI im Rahmen seiner Masterarbeit gearbeitet und bringt daher sehr gute Voraussetzungen für diese Stelle mit.

AP 6: 3 Tage Projektmeeting in Stuttgart mit dem IKE und MLS. Die Promovierenden der RUB haben eine Einführung in die Codes bekommen und haben Rand- und Anfangsbedingungen zum Einsatz der ML-Programme diskutiert.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP2: Einarbeitung der Kandidatin in die FLOAT Anlage. Beschaffung der optischen Messtechnik und Datenaufnahmeggeräte. Die Arbeiten liegen nicht auf dem kritischen Pfad, da die RUB Promovierenden auf COCOMO-3D und andere experimentelle Daten früherer Projekte zurückgreifen können.

AP3.1: Einarbeitung in COCOMO-3D zum Quenchen von Schüttbetten. Nach Festlegung der Zielgrößen, die von dem zu entwickelnden KI-Modell durch ein Surrogat-Modell berechnet werden sollen, erfolgt die Erstellung einer Datenbasis für das Training der KI durch Simulationsrechnungen mit dem Detailcode COCOMO-3D.

AP5: Einarbeitung in die relevanten Themengebiete. Neben den im Vordergrund stehenden Methoden des Deep Learning umfassen diese auch Grundlagen der im Verbundprojekt eingesetzten Simulationsmethoden und die ihnen zugrunde liegenden Ansätze. Basierend darauf werden die zur Erstellung von ML-Modellen geeigneten Lernalgorithmen ausgewählt.

5. Berichte und Veröffentlichungen

Keine in diesem Zeitraum.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Ruhr-Universität Bochum (RUB), Universitätsstr. 150, 44801 Bochum		Förderkennzeichen: 02 NUK 078B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt InnoPhase: Innovative Methoden der KI zur Beschreibung hochkomplexer Vorgänge in der späten Unfallphase, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.02.2027	Berichtszeitraum: 01.03.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 883.771,00 EUR	Projektleiter: Koch, Prof. Dr.-Ing. Marco K.	

1. Vorhabensziel / Bezug zu anderen Vorhaben

Übergeordnetes Ziel des Verbundvorhabens sind die Entwicklung und der Einsatz von Machine Learning (ML)-Modellen zur Simulation von Phänomenen der späten Unfallphase in einem Kernreaktor. Für die Abschätzung der Wirksamkeit von Maßnahmen zur Kühlung von Schüttbetten sind numerische Simulationen unabdingbar. Die in der Spätphase ablaufenden mehrphasigen Prozesse sind hoch komplex und können realitätsnah nur mit großem Aufwand simuliert werden. Im Vorhaben sollen zur Verkürzung der Rechenzeit schnelllaufende ML-Modelle auf Basis von „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 (siehe Bericht Stuttgart)
- AP 3: Entwicklung schnelllaufender KI-Modelle für die Simulation der späten Störfallphase
 - AP 3.1: Quenchen von Schüttbetten (siehe Bericht Stuttgart)
 - AP 3.2: Langfristige Kühlbarkeit von wassergesättigten Partikelschüttungen
- AP 4: Erweiterung der AC² Modellbasis zur Simulation von Ex-Vessel Schüttbetten
- AP 5: Physik-informierte Neuronale Netze für Reaktorsicherheit (siehe Bericht Stuttgart)
- AP 6: Querschnittsaufgaben und Projektcontrolling (alle Verbundpartner)

3. Durchgeführte Arbeiten und erzielte Ergebnisse

- AP 1: zu AP3.2: Im Rahmen dieses Arbeitspakets wurde mit der Einarbeitung in die Grundlagen des Machine Learning / Deep Learning und der künstlichen neuronalen Netze begonnen. Erste vorläufige Rahmenbedingungen bzgl. der verwendeten Programmiersprache und Bibliothek wurden in Abstimmung mit dem MLS (Machine Learning for Simulation Science) festgelegt. So soll die Programmiersprache Python mit der Bibliothek PyTorch verwendet werden.
- zu AP4: Es sind weitreichende Literaturrecherchen in Bezug auf die späte Unfallphase, insbesondere die Entstehung und Kühlung von Schüttbetten, durchgeführt worden. Als einflussstarke Parameter auf die Kühlbarkeit von porösen Schüttungen zeigen sich in der Literatur als übergreifender Konsens die Porosität der Schüttung, der Partikeldurchmesser und die Partikeltemperatur. Nach der intensiven Einarbeitung in die verwendeten Systemcodes konnten bereits erste Rechnungen mit dem Codesystem COCOMO-3D durchgeführt werden.
- AP 6: Teilnahme an der KERNthemen 2023 in Dresden; 3 Tage Projektmeeting in Stuttgart mit dem IKE (Institut für Kernenergetik und Energiesysteme) und MLS; Das Rechencluster wurde aufgestockt und die neuen Komponenten erfolgreich in das bestehende System integriert.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP 3.2: Nach Festlegung der Zielgrößen, die von dem zu entwickelnden KI-Modell durch ein Surrogat-Modell berechnet werden sollen, erfolgt die Erstellung einer Datenbasis für das Training der KI durch Simulationsrechnungen mit dem Detailcode COCOMO-3D. Hierzu werden ausgehend von den zu betrachtenden Zielgrößen die dafür benötigten Eingabegrößen bestimmt. Auf dieser Grundlage werden erste mögliche ML-Methoden identifiziert und die Daten so aufbereitet, dass sie von diesen als Trainingsdaten eingelesen werden können.
- AP 4: Es folgt eine Analyse der Modellbasen sowie die Identifikation von Modellierungsdefiziten für die späte Unfallphase. Parallel wird mit COCOMO-3D ein vereinfachter Eingabedatensatz auf Basis einiger weniger Eingabeparametern erstellt. Das zeitliche Verhalten dieser Parameter wird dann durch das ML-Modell abgebildet und vorhergesagt. Die gewonnenen Erkenntnisse über die Bereitstellung der Input-Variablen des ML-Modells fließen im weiteren Verlauf in die Entwicklung der Schnittstelle ein.
- AP 6: Teilnahme am Doktorandenseminar in Neustadt.

5. Berichte und Veröffentlichungen

Keine in diesem Zeitraum.

2.2 Sicherheitsforschung zur nuklearen Entsorgung

Auftragnehmer: Karlsruher Institut für Technologie (KIT) Institut für Nukleare Entsorgung (INE)		Förderkennzeichen: 02 NUK 056A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlegende FuE-Arbeiten in der nuklearen Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt, im Förderbereich: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung – BMBF, im Rahmen des 7. Energieforschungsprogramms der Bundesregierung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2020 bis 29.02.2024	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 328.412,00 EUR	Projektleiter: Dr. Frank Heberling	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Verbundvorhaben KRIMI verfolgt zwei grundlegende Ziele:

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

Beim Einbau von Radionukliden in Mischkristalle steht das gesamte Mineralvolumen zur Radionuklidrückhaltung zur Verfügung. Dieser Prozess hat somit gegenüber der reinen Adsorption an Mineraloberflächen ein erhebliches höheres Potential, Radionuklide im einschlusswirksamen Gebirgsbereich zu immobilisieren. Die Mischkristallbildung wird in Langzeitsicherheitsmodellen bisher nur ausnahmsweise berücksichtigt. Dies liegt daran, dass entsprechende Modellparameter, welche die Mischungsthermodynamik und insbesondere auch die Bildungskinetik von Mischkristallen beschreiben, bisher nur für wenige Fälle ausreichend gut belegt sind. In KRIMI werden am KIT grundlegende Untersuchungen zur Bildungskinetik und Thermodynamik des Radionuklideinbaus in die Mineralphasen Baryt und Calcit durchgeführt, mit dem Ziel die Quantifizierung der Radionuklidrückhaltung durch Einbau in diese Mineralphasen für ausgewählte Radionuklide zuverlässig mit mechanistischen Modellen zu ermöglichen.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Die Arbeiten von KIT-INE im Rahmen von KRIMI gliedern sich in folgende Arbeitspakete:

AP 1: Experimentelle Arbeiten zum Radionuklideinbau in- und zur Rekristallisationskinetik von Baryt und Calcit.

AP 2: Modellierung und Simulation. Mit Molekular-Dynamik und Density Functional Theory Simulationen werden die Grundlagen für Mischungsthermodynamik und Rekristallisationskinetik erarbeitet.

AP 3: (Natürliche Analoga, keine eigenständigen Beiträge von KIT-INE geplant.)

AP 4: Projektkoordination.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP 1: Die Barytsynthesen wurden um Ansätze bei 60°C (bei ansonsten gleichen Parametern) ergänzt. Radiumdotierte Barytproben von Heberling et al., 2018 sollten in einer 0.1 molaren Carbonatlösung bei einem pH-Wert von 10-11 zu Witherit umgewandelt werden, zeigten jedoch keine Reaktivität über einen Zeitraum von 1 Monat, was auf die Stabilität des mit Radium dotierten Baryts zurückzuführen ist, die wahrscheinlich mit der langen vorherigen Äquilibrierungszeit zusammenhängt.

Um den Selenit Einbau in Calcit weiter zu charakterisieren wurden in Kooperation mit Projektpartnern an der Universität Berlin LA-ICP-MS Untersuchungen an Proben aus vorausgegangenen Rekristallisations-Experimenten (Aragonit-Calcit) durchgeführt. Dabei wurde eine heterogene Konzentrationsverteilung innerhalb von Wachstumssektoren der (104) Flächen und ein präferentieller Einbau an „acute“ Kanten festgestellt. Des Weiteren wurden Daten aus besagten Rekristallisationsexperimenten für die Entwicklung eines thermodynamischen Modells verwendet welches das Entrapment Konzept mit einem heterogenen Wachstumsmodell vereint.

Die Auswertung der zuvor, an Proben aus Rekristallisationsexperimenten unter Anwesenheit von Np(V), erhobenen EXAFS-Daten wurde abgeschlossen. Die Koordinationsumgebung des Neptunyls die mittels Feff-fitting untersucht wurde deutet auf einen Einbau in Aragonit hin. Der Entzug des Neptunyls aus der Lösung ist somit nicht oder nur zu einem sehr geringen Anteil auf einen Einbau in Calcit zurückzuführen.

Verschiedene Arten von Baryt-Partikeln und Würfeln, die mit unterschiedlichen Carbonatkonzentrationen (0,01 - 0,1 mol/L) bei pH 9,5 - 11,0 wurden analysiert. Die Analyse umfasste: Röntgenbeugung (XRD), Rasterelektronenmikroskopie (SEM), Energiedispersive Röntgenspektroskopie (SEM-EDX) und Röntgenphotoelektronenspektroskopie (XPS). Die Ergebnisse zeigten, dass die Bildungsrate und der Wachstumsmechanismus von Witherit stark von der Oberflächenmorphologie, der Porosität und dem Strontiumgehalt des Baryts abhängen.

Im Rahmen der Zusammenarbeit zwischen KIT und FZJ fand ein Besuch zwischen dem 27.02. und 03.03.23 statt. Ziel des Besuchs war es, die Mechanismen der Umwandlung von Baryt in Witherit mithilfe von FIB-SEM zu untersuchen. Die Ergebnisse zeigten, dass Witherit-Partikel hauptsächlich angrenzend an Baryt-Partikel wachsen, sowie bisweilen innerhalb von Poren in Baryt-Partikeln oder als Aufwachsung einer Witherit-Schicht auf der Oberfläche von Baryt-Partikeln. Eine solche Witherit Schicht könnte einen Passivierungseffekt hervorrufen.

AP2: keine Arbeiten im Berichtszeitraum

AP4: Präsentation von KRIMI bei der KERNTHEMEN Tagung 03. + 04. 05. 2023 in Dresden.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP 1: Der vom Entrapment-Modell vorhergesagte Einbau von Neptunyl in Calcit bei niedrigeren Np-Konzentrationen (Verschiebung von Aragonit-Einbau zu Einbau in Calcit) soll in einem weiteren Rekristallisationsexperiment untersucht werden. Isotopenaustauschexperimente (Tracer: ^{133}Ba) an den synthetisierten Baryten werden fortgeführt. Ein Radium-Baryt-Ko-Fällungsexperiment, nach dem eine Carbonatlösung mit einer Konzentration von 0,1 M und einem pH-Wert von 11 mit dem ausgefällten $(\text{Ba,Ra})\text{SO}_4$ in Kontakt gebracht wird, ist geplant. Das Experiment soll Aufschluss über den Verbleib des Ra bei der Umwandlung zu Witherit geben.

AP 2: In AP 2 sind keine weiteren Arbeiten geplant. Vorhandene Ergebnisse werden weiter analysiert.

AP 4: Ein Meeting der KRIMI Projektpartner und eine KRIMI winter-school sind für den Oktober 2023 in Berlin geplant.

5. Berichte, Veröffentlichungen

M. Alzaydan, T. Roth, F. Heberling, R. Polly, O. Dieste Blanco, D. Schild, V. Metz, F. Brandt, M. Klinkenberg (2023): "Barite Recrystallization to Witherite in the Presence of Carbonate, and the Impact on Radium Retention"; On-site Posterpräsentation auf der Goldschmidt Konferenz, 10.-14. Juli 2023, Lyon, Frankreich

F. Heberling (2023): „P³R, a graphical user interface for PhreeqC model fits to geochemical data“; On-site Posterpräsentation auf der Goldschmidt Konferenz, 10.-14. Juli 2023, Lyon, Frankreich

L. Zunftmeister, D. Schild, E. Soballa, T. Prößmann, F. Heberling (2023): "The effect of Se(IV)O_3^{2-} and Np(V)O_2^+ on calcite growth"; On-site Vortrag auf der Goldschmidt Konferenz, 10.-14. Juli 2023, Lyon, Frankreich

Auftragnehmer: Forschungszentrum Jülich GmbH Institut für Energie- und Klimaforschung - Nukleare Entsorgung und Reaktorsicherheit (IEK-6)		Förderkennzeichen: 02 NUK 056B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlegende FuE-Arbeiten in der nuklearen Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt, im Förderbereich: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung – BMBF, im Rahmen des 7. Energieforschungsprogramms der Bundesregierung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2020 bis 31.08.2023	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 259.072,00 EUR	Projektleiter: Dr. Felix Brandt	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Verbundvorhaben KRIMI verfolgt zwei grundlegende Ziele:

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

Die Forschungsthematik des KRIMI Projektes basiert auf standortunabhängigen Szenarien für die tiefengeologische Endlagerung hochradioaktiver Abfälle, in denen die Möglichkeit des Kontakts von eingelagerten Abfallbehältern mit Grundwasser betrachtet wird. Wichtige Rückhalteprozesse für Radionuklide sind dabei Sorption und Ausfällung. Ein Grenzfall zwischen Sorptions- und Ausfällungsprozessen ist die Bildung von Mischkristallen, die ein großes Rückhaltepotenzial bieten. Die Mischkristallbildung wird dennoch in Langzeitsicherheitsmodellen bisher nur ausnahmsweise berücksichtigt, weil entsprechende Modellparameter zur Mischungsthermodynamik und insbesondere auch zur Beschreibung der Bildungskinetik von Mischkristallen nur für wenige Fälle ausreichend gut belegt sind. Der Schwerpunkt des KRIMI Teilprojekts in Jülich wird die Kinetik des Einbaus von Radium im Mischkristallsystem $(\text{Ba},\text{Sr},\text{Ra})\text{SO}_4$ sein. Dabei werden hochauflösende Methoden der Elektronenmikroskopie und atomistische Simulationen angewendet, um die Kinetik und langfristige Einstellung des thermodynamischen Gleichgewichts in diesem System detailliert nachzuvollziehen.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Die Arbeiten von FZJ-IEK-6 im Rahmen von KRIMI gliedern sich in folgende Arbeitspakete:

AP 1: Experimentelle Arbeiten zum Radionuklideinbau zum Einbau von ^{226}Ra in $(\text{Ba},\text{Ra})\text{SO}_4$ und $(\text{Ba},\text{Sr},\text{Ra})\text{SO}_4$

AP 2: Modellierung und Simulation. Mit Molekular-Dynamik und Density Functional Theory Simulationen werden die Grundlagen für Mischungsthermodynamik und Rekristallisationskinetik erarbeitet.

AP 3: (Natürliche Analoga, keine eigenständigen Beiträge von FZJ-IEK-6 geplant.)

AP 4: Projektkoordination.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum wurden folgende Arbeiten durchgeführt:

AP1: Elektronenmikroskopische Untersuchungen wurden an Proben aus Ra-Rekristallisationsexperimenten in der Mischkristallreihe (Ba,Sr,Ra)SO₄ und aus inaktiven Referenzexperimenten fortgeführt und mit thermodynamischen Berechnungen (Lösungschemie) verglichen. Ausgewählte Proben wurden detailliert in Bezug auf Ra-Verteilung, Partikelmorphologie und Annäherung an das thermodynamische Gleichgewicht untersucht (SEM, FIB, ggf. TEM).

AP2: Der Schwerpunkt der Arbeiten am FZJ im Rahmen von KRIMI wurde bedingt durch die Corona-Pandemie auf die theoretischen Arbeiten gelegt. Die Methodenentwicklung zur Simulation des Baryt-Kristallwachstums wurde mit einem Manuskript abgeschlossen, das zur Veröffentlichung (Peer-Review) eingereicht ist. MD und DFT-Simulationen für den Einbau von ²²⁶Ra in Baryt laufen und sind bereits teilweise ausgewertet. Die Ergebnisse werden an die Bremer Projektpartner für deren Berechnungen übergeben.

AP4: Ein Abschlusstreffen inklusive eines Doktorandenworkshops wird im Oktober 2023 in Berlin stattfinden.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im kommenden Berichtszeitraum sollen von FZJ-IEK-6 folgende Arbeiten durchgeführt werden:

AP2: Die Simulation des Kristallwachstums von Baryt in Gegenwart von ²²⁶Ra wird derzeit im Vergleich zur Anlagerung von Ba simuliert. Die Ergebnisse der Arbeiten werden auf der internationalen Goldschmidt-Tagung und MIGRATION 2023 dem Fachpublikum vorgestellt. Ein Doktorandenaustausch mit der Universität Bremen findet im Halbjahr 02/23 statt. Der Doktorand aus dem Jülicher Teilprojekt wird dabei mit dem Projektpartner an der Universität Bremen an den Berechnungen und der weiteren Verwendung seiner Daten arbeiten.

Eine zweite Veröffentlichung ist in Vorbereitung.

AP1 und AP3: Die mikroskopischen Untersuchungen an Proben aus Rekristallisationsexperimenten werden fortgesetzt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Rudin, S. et al. (2023): Simulation of crystal growth by an innovative hybrid DFT-continuum solvation approach: kink site formation on barite (001). Eingereicht zur Veröffentlichung in *Crystal Growth and Design*.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: HZDR, Inst. f. Ressourcenökologie (IRE)		Förderkennzeichen: 02 NUK 056C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm:		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2020 bis 30.04.2024	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 411.828,00 EUR	Projektleiter: Andreas C. Scheinost	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Verbundvorhaben KRIMI verfolgt zwei grundlegende Ziele:

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

Die Forschungsthematik des KRIMI Projektes basiert auf standortunabhängigen Szenarien für die tiefengeologische Endlagerung hochradioaktiver Abfälle, in denen die Möglichkeit des Kontakts von eingelagerten Abfallbehältern mit Grundwasser betrachtet wird. Wichtige Rückhalteprozesse für Radionuklide sind dabei Sorption und Ausfällung. Ein Grenzfall zwischen Sorptions- und Ausfällungsprozessen ist die Bildung von Mischkristallen, die ein großes Rückhaltepotenzial bieten. Die Mischkristallbildung wird dennoch in Langzeitsicherheitsmodellen bisher nur ausnahmsweise berücksichtigt, weil entsprechende Modellparameter zur Mischungsthermodynamik und insbesondere auch zur Beschreibung der Bildungskinetik von Mischkristallen nur für wenige Fälle ausreichend gut belegt sind.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

AP 1.3: *Untersuchung von Kinetik und Mechanismus des Einbaus von Pu(III) und Tc(IV) in Magnetit und deren Freisetzung mittels Experiment und Spektroskopie*

AP 2.3: *Kinetik und Mechanismus des Einbaus von Pu(III) und Tc(IV) in Magnetit mittels atomistischer Simulationen (Unterauftrag Uni Bern)*

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP 1.3: Theoretische Berechnungen zum Einbau von Tc in Magnetit mittels DFT abgeschlossen. Vergleich mit Ergebnissen aus der systematischen XAFS-Auswertung aller bislang gemessenen XAFS-Spektren der Sorption-, Kopräzipitations- und $\text{TcO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ Proben (insgesamt 72) mit Shell-Fitting, Chemometrischen und AI-Methoden ist als Publikation kurz vor Abschluss. Experimente zur Synthese weiterer $\text{TcO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ Proben mit u.a. Alterung, verschiedener Synthesemethoden begonnen. Vorbereitung der Pu-Experimente begonnen.

AP 2.3: Eine Stabilitätsanalyse verschiedener Magnetitoberflächen unter Endlagerbedingungen hinsichtlich unterschiedlicher Redox- und pH-Bedingungen wurde abgeschlossen. Ergebnisse aus klassischen Molekulardynamiksimulationen wurden mit einbezogen. Modellierungen von Pu(III)-Komplexen und ihrer Adsorptionsgeometrie auf einer der erwarteten Magnetitoberflächen in Wasser mittels *ab initio* Molekulardynamik wurden fortgeführt. Modellierung mehrerer Testsysteme zur Beschreibung von Tc(IV) im Rahmen der DFT+U-Methode wurde begonnen.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP 1.3: Publikation zum Einbau von Technetium in die Magnetit-Struktur abschließen. Vorbereitung einer weiteren Publikation zur Struktur von alternden $\text{TcO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ Proben mittels DFT und XAFS in Zusammenarbeit mit FU Berlin. Dafür wird eine Messzeit an der Beamline in Grenoble Ende Oktober zur Untersuchung der Alterung von $\text{TcO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, sowie verschiedener Synthesemethoden durchgeführt.

Anschließend, Beginn der Pu-Magnetit Sorptionsexperimente. Ursprünglich am KIT-INE geplant, können die Arbeiten nun am HZDR durchgeführt werden. Dazu werden u.a. verschiedene Oxidationsstufen von Pu(III,V) genutzt um deren Auswirkung auf das Retentionsverhalten zu untersuchen.

AP 2.3: Modellierung von Magnetitnanopartikeln mit erwarteter Oberflächenterminierung als Vergleich zu den Arbeiten von AP 1.3. Weitere Plutonium-Sorptionsmodellierung auf Magnetitoberflächen und Nanopartikeln (Berücksichtigung von Kristallecken- und -kanteneinflüssen). Nutzung der erhaltenen stabilen Pu(III)-Komplexgeometrien zur Berechnung von XAFS-Spektren und Vergleich mit Literatur. Fertigstellung der Bestimmung der Parameter zur Beschreibung von Tc im Rahmen der DFT+U-Methode. Präsentationen der Ergebnisse auf der Goldschmidt-Konferenz (Präsentation). Abschluss einer Publikation zur Einreichung im Fachjournal Environmental Science & Technology.

5. Berichte, Veröffentlichungen

AP 1.3: Vortrag: "New insights into the interaction of Tc with magnetite nanoparticles: Comparing experimental XAS with DFT calculations" im Rahmen des AcE workshops, 21. März 2023

AP 2.3: Poster: "Ab initio modelling of magnetite surfaces for plutonium retention" im Rahmen des Workshops MolSim, 09.-20. Januar 2023. Poster: "Ab initio modelling of magnetite surfaces for plutonium retention" im Rahmen der Konferenz Platform for Advanced Scientific Computing (PASC), 26.-29. Juni 2023. Vortrag: "Ab initio modeling of magnetite surfaces for Pu retention" im Rahmen des AcE methods Workshops, 20.-22. März 2023. Zwischenbericht an Schweizer Supercomputing Centre (CSCS) über Ressourcennutzung im zugehörigen Projekt "Surface adsorption and structural incorporation of Tc and Pu by magnetite (continuation)".

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Berlin (TUB), Fakultät VI, Institut für Angewandte Geowissenschaften, Fach- gebiet Angewandte Geochemie		Förderkennzeichen: 02 NUK 056D	
Vorhabenbezeichnung: Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt D			
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung			
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2020 bis 30.04.2024		Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtförderbetrag des Vorhabens: 254.962,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Thomas Neumann	

1. Vorhabenziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das Forschungsprojekt KRIMI leistet einen wichtigen Beitrag zur sicheren Endlagerung hochradioaktiven Abfalls. Dabei verfolgt das Verbundprojekt zwei grundlegende Ziele: (i) Kompetenzerhalt im Bereich der Endlagerforschung und der Radio-Geochemie und (ii) Aufklärung der Kinetik grundlegender Bildungsprozesse systemrelevanter Mischkristalle.

Im Fokus des Projektes steht die Bildung von Mischkristallen aus wässriger Lösung zwischen ausgewählten dreiwertigen Actiniden (Pu(III), Am(III), Cm(III)), zweiwertigen Spalt-, Aktivierungs-, und Zerfallsprodukten (Ra(II), Zn(II), Ni(II)), sowie Se(IV) und Tc(IV) und den endlagerrelevanten Mineralphasen Baryt, Calcit und Magnetit.

Wichtige Teilziele sind:

- Die kinetische Beschreibung der Mischkristallbildung: Neben der Beschreibung der Geschwindigkeit des Reaktionsverlaufs soll hier geklärt werden, inwiefern Inhibitionseffekte vorliegen (können). Möglich sind sowohl Reaktionen, die keinen Gleichgewichtszustand erreichen, als auch „entrapment“-Effekte durch die bei einer Präzipitationsreaktion signifikant mehr eines Radionuklids in das Wirtsmineral eingebaut wird als thermodynamisch stabil aufgenommen werden kann. In diesem metastabilen Fall müsste dann mit einer späteren (unkontrollierten) Freisetzung gerechnet werden
- Thermodynamische Modelle der entstehenden Mischkristalle: Sie bilden die Basis für die Quantifizierung der Abweichung metastabiler (kinetisch kontrollierter) Zustände vom thermodynamischen Gleichgewichtszustand
- Die Untersuchung natürlicher Analoga: Sie bieten die Möglichkeit, die Mischkristallstabilität, bzw. bei Inhibitions- oder „entrapment“-Effekten, die Metastabilität über geologische Zeiträume zu überprüfen.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Das Teilprojekt D an der TU Berlin widmet sich der Untersuchung von natürlichen Analoga der Sekundärphasenbildung. Die Auswahl der Mischkristalle sind mit den Laborexperimenten und Modellen der übrigen Teilprojekte konsistent. Folgende Mischkristallsysteme stehen im Fokus: (Me²⁺) Calcit, (REE³⁺) Calcit, (Ba/Ra/Sr) Sulfate.

Es werden sowohl geothermale Systeme mit calcit- und sulfathaltigen Kluftmineralisationen, die unter Niedrigtemperatur-Bedingungen alteriert wurden, als auch sedimentäre Systeme untersucht. Die Arbeiten sind vorläufig wie folgt in 4 Arbeitspakete unterteilt:

AP 1: Literaturrecherche

AP 2: Analytisch-präparative Arbeiten

AP 3: Beprobung natürlicher Systeme

AP 4: Integration der Ergebnisse im Projektverbund

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP 1: Literaturrecherche mit Fokus auf die LA-ICP-MS Analytik an Carbonaten, sowie Fluid-Mineral Wechselwirkungen bei unterschiedlichen (natürlichen) Bedingungen.

AP 2: Ein Manuskript zum Einbau von Radionukliden in natürlichem Baryt wurde erstellt und mit den Co-Autoren abgestimmt. Die vorangegangenen LA-ICP-MS Analysen der Carbonat- und Fluidproben aus dem Schwarzwald wurden ausgewertet und wissenschaftlich eingeordnet.

AP 3: Eine weitere Beprobung fand im Berichtszeitraum nicht statt.

AP 4: Hochaufgelöste LA-ICP-MS Mappings experimenteller Proben vom KIT wurden an der TU Berlin durchgeführt. Weiterer Austausch zum Spurenelementeinbau in Baryt mittels DFT-Simulationen fand mit den Mitarbeitern aus Jülich statt. Diese Ergebnisse wurden mit experimentellen Daten abgeglichen und in das in AP 2 genannte Baryt-Manuskript eingearbeitet.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1: Erweiterung der Literatursammlung mit Fokus auf Fluid-Mineral Wechselwirkungen radioaktiver Elemente und deren Analoga mit Calcit, sowie den Einfluss biologischer Prozesse auf die mögliche Radionuklid Aufnahme.

AP 2: Weitere Datengewinnung durch LA-ICP-MS-Analytik an Calcit, um Aussagen über das Retentionspotential von natürlich gewachsenem Calcit für Radionuklide, abhängig von unterschiedlichen Wachstumsstrukturen, machen zu können.

AP 4: Vorbereitung eines Projektworkshops und einer Winter-School im Herbst 2023 mit externen Fachleuten an der TU-Berlin zum Austausch der aktuellen Projektergebnisse mit den Verbundpartnern und zur Weiterbildung der Doktoranden und Post-Docs zum Thema Endlagerforschung.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Kirchner et al. (2022) Trace element incorporation in barite under natural environmental conditions – implications for the long term safety of radioactive waste repositories. - Goldschmidt Conference Abstract DOI: 10.46427/gold2022.9826a

Auftragnehmer: Universität Bremen Fachbereich 5 (Geowissenschaften)		Förderkennzeichen: 02 NUK 056E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt E		
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlegende FuE-Arbeiten in der nuklearen Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt, im Förderbereich: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung – BMBF, im Rahmen des 7. Energieforschungsprogramms der Bundesregierung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2020 bis 31.08.2024	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 237.435,00 EUR	Projektleiter: Prof. Andreas Lüttge	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Verbundvorhaben KRIMI hat die folgenden grundlegenden Ziele:

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

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

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

- AP 1: Die Modellierung der Auflösung von Baryt und Celestit in deionisiertem Wasser liefert wesentliche Informationen für die Parametrisierung des Modells der Auflösung von Baryt-Celestit-Mischkristallen. Synthetische Baryt-, Celestit- und Baryt-Celestit-Mischkristalle ermöglichen Experimente mit Rasterkraftmikroskop und Vertikal-Scannendem Interferometer. Makroskopische Kristalle aus reinem Baryt und Celestit wurden synthetisiert. Die Kristalle wurden mit optischer Mikroskopie untersucht. Baryt-Celestit-Mischkristalle konnten zunächst nicht erzeugt werden. Es erfolgten AFM-Experimente zur Auflösung von Baryt in reinem Wasser. Die geringe Löslichkeit von Baryt in reinem Wasser erforderte mindestens zwei Tage. Diese Informationen sind wichtig für die Parametrisierung des Modells, das entwickelt wird.
- AP 2: Das Modell zur Auflösung des Systems $(\text{Ba,Sr,Ra})\text{SO}_4$ wurde weiterentwickelt. Die Parametrisierung basiert auf der Anzahl der Nachbarn im Kristallgitter, der Bindungslängen und der Orientierung der SO_4 -Tetraeder. Das Modell ermöglicht nun die Datenerfassung für die Auflösung der o.g. Phasen, sowie ihrer festen Lösungen und zonierter Kristalle beliebiger Zusammensetzung. Das Modell erlaubt erste Einblicke in das Verhalten bei der Mischkristallbildung unter natürlichen Bedingungen. Theoretische Studien deuten auf die mögliche Existenz kontinuierlicher fester Lösungen während natürliche Kristalle in der Regel nur einen Mischkristallbereich von etwa 0,2 Mol zeigen. Teilnahme am Treffen der KERN-Themen 2023; Vorbereitung des internationalen Workshops "*Computational modelling, programming, and algorithms in geochemistry: ...*" bei der Goldschmidt-Konferenz in Lyon. Planung eines Röntgenabsorptionsspektroskopie-Experiments am KIT zur Ra-Sorption an Barytoberflächen.
- AP 4: Das kinetische Monte-Carlo-Modell soll auf der Goldschmidt-Konferenz (08.07.23-14.07.2023) vorgestellt und diskutiert werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im kommenden Berichtszeitraum sollen von der AG Lüttge (Universität Bremen) folgende Arbeiten durchgeführt werden:

- AP 1: Abschluss der Experimente zum Wachstum bzw. zur Auflösung von Baryt und Celestit in H_2O . Experimente zum Wachstum in verschiedenen Sättigungskonzentrationen von BaSO_4 - und SrSO_4 -Lösungen. Untersuchungen zur Sorption von Ra an der Barytoberfläche mittels Röntgenabsorptionsspektroskopie am KIT-Synchrotron. Validierung des kMC-Modells mit experimentellen Daten aus o.g. Studien.
- AP 2: Test mit verschiedenen Ansätzen zur Parametrisierung; Auswirkungen von Chelatbildnern im Modell. Entwicklung eines Modells, das auch die Adsorption
- AP 4: Ergebnisspräsentation bei der Goldschmidt-Konferenz 2024 (Chicago), Verteidigung des PhD-Projekts; 3 Publikationen in internationalen Journals

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine im Berichtszeitraum.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Sondervermögen Großforschung beim Karlsruher Institut für Technologie (KIT)		Förderkennzeichen: 02 NUK 059A
Vorhabensbezeichnung: Spektroskopische Charakterisierung von <i>f</i> -Element-Komplexen mit soft donor-Liganden (<i>f</i> -Char) Teilprojekt A: Spektroskopische Untersuchungen zu Struktur und Bindungsverhältnissen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlagenforschung Energie 2020+ / Nukleare Sicherheits- und Entsorgungsforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2020 bis 31.03.2024	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 438.566,00 EUR	Projektleiter: Andreas Geist	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Gesamtziel des beantragten Projektes "Spektroskopische Charakterisierung von *f*-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden (*f*-Char)" ist es, das Verständnis der Koordinationschemie der Actinid- und Lanthanidionen mit sogenannten soft donor-Liganden zu vertiefen. Dabei sollen insbesondere die subtilen Unterschiede der Wechselwirkung dieser Liganden mit den chemisch ähnlichen Actinid- bzw. Lanthanidionen weitergehend charakterisiert und quantifiziert werden. Ein weiterer wesentlicher Aspekt des Projektes ist die Ausbildung und Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses im Bereich der Nuklearen Sicherheitsforschung und der Nuklearchemie im Allgemeinen sowie in Themen der Actinidenchemie im Besonderen. Somit leistet das Projekt einen wichtigen Beitrag zum Aufbau, der Weiterentwicklung und dem Erhalt der wissenschaftlich-technischen Kompetenz in der Nuklearen Sicherheitsforschung.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Arbeitspaket 1:

Förderung und Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses

Arbeitspaket 2:

Entwicklung, Synthese und Charakterisierung neuer Liganden

Arbeitspaket 3:

Synthese und Charakterisierung von Actinid- und Lanthanidkomplexen in Lösung und im Festkörper

Arbeitspaket 4:

Studien in Hinblick auf potentielle Anwendungen

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Arbeitspaket 1:

Ein NMR-Versuch sowie ein Einführungsvortrag zur NMR-Spektroskopie wurden im Rahmen des einwöchigen Radioisotopenkurses für Bachelorstudierende der Universität Heidelberg im Frühjahr angeboten. Weiterhin wurde im Rahmen des radiochemischen Fortgeschrittenenpraktikums ein Masterstudent betreut.

Arbeitspaket 2:

Es wurden die für die Synthese des N,O-Donorliganden 8,8'-Oxybis-3,4-dipropylcinnolin (OBC) benötigten Vorstufen in einem mehrstufigen Prozess hergestellt.

Arbeitspaket 3:

In Kooperation mit FZJ wurde die Komplexierung von $\text{Ln}(\text{NO}_3)_3$ ($\text{Ln} = \text{Nd}, \text{Lu}$) mit $\text{Na}_4\text{SO}_3\text{-Ph-BTBP}$ in unterschiedlichen $\text{DNO}_3\text{-MeOD}$ -Mischungen (3M DNO_3 , 1M DNO_3 bzw. 10^{-3} M DNO_3 90 % vol. + MeOD 10 % vol.) mittels NMR untersucht. Für Lu(III) wurde die Bildung eines 1:2-Komplexes in allen Lösungsmittelgemischen beobachtet. Je nach Säuregehalt konnten dabei unterschiedliche Komplexierungskinetiken von bis zu 16 h beobachtet werden. Die NMR-Spektren zeigen, dass säurekonzentrationsunabhängig dieselbe Komplexspezies gebildet wird. Demnach kann eine am Stickstoff protonierte Spezies für die Komplexierung bei hohen Säurestärken ausgeschlossen werden. Für Nd(III) wurden lediglich Komplexe in (1M DNO_3 bzw. 10^{-3} M DNO_3 90 % vol. + MeOD 10 % vol.) gefunden, nicht aber in (3M DNO_3 90 % vol. + MeOD 10 % vol.). Insgesamt decken sich die erzielten Ergebnisse mit denen aus am FZJ durchgeführten Untersuchungen.

Weiterhin wurde in Kooperation mit KIT-AOC (AG Roesky) die Komplexierung von Ln(III)-Ionen (La, Ce, Nd, Sm, Yb, Lu) sowie Y(III) mit dem unsymmetrischen N-Donorliganden PPTMP mittels NMR-Spektroskopie untersucht. Zunächst standen Speziationsuntersuchungen im Vordergrund, um die Koordinationschemie des neuen Liganden zu verstehen. PPTMP bildet mit allen untersuchten Ionen sowohl 1:1- als auch 1:2-Komplexe, wobei die Bildung der 1:2-Komplexe mit abnehmendem Ionenradius favorisiert ist. Im Weiteren wurden für Sm(III), Y(III) und Lu(III) die entsprechenden 1:1- und 1:2-Komplexe hergestellt und charakterisiert. Die Komplexierung lässt sich anhand der ^{15}N -Verschiebungen sehr gut nachvollziehen: Im $[\text{Lu}(\text{PPTMP})_2]^{3+}$ -Komplex werden Verschiebungen von bis zu 30 ppm im Vergleich zum freien Liganden beobachtet. Dies ist in guter Übereinstimmung mit Literaturdaten zu strukturähnlichen Liganden.

Arbeitspaket 4:

Im Hinblick auf eine baldige Veröffentlichung wurden abschließende Arbeiten zur Extraktion von Cs(I) durchgeführt, z. B. die Untersuchung der pH-Abhängigkeit der Extraktion.

4. Geplante Weiterarbeiten

- Abschluss Synthese und Komplexierungsstudien mit OBC
- weitere Komplexierungsstudien zu PPTMP, z. B. Am(III)-Komplex
- Evaluation der Cs-Extraktionsdaten im Hinblick auf potentiellen Prozesstest

5. Berichte, Veröffentlichungen

M. Simonnet, L. Muller, T. Sittel, P. Weßling, U. Müllich, A. Geist, P. J. Panak, First investigations on a CHON UNEX process.

Radiochimica Acta **2023** (<https://doi.org/10.1515/ract-2023-0151>).

A. Geist, Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden – f-Char. KERNthemen, Dresden, 3.–4. Mai 2023 (Vortrag).

A. Geist, An(III)/Ln(III) Separations Using N-Donor Ligands. Conference ACTINIDES, Colorado School of Mines, Golden (CO), USA, 5.–8. Juni 2023 (Vortrag).

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Helmholtz-Zentrum Dresden – Rossendorf Institut für Ressourcenökologie		Förderkennzeichen: 02 NUK 059B
Vorhabensbezeichnung: Spektroskopische Charakterisierung von <i>f</i> -Element-Komplexen mit soft donor-Liganden (<i>f</i> -Char)		
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlagenforschung Energie 2020+ / Nukleare Sicherheits- und Entsorgungsforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2020 bis 31.03.2024	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 769.393,00 EUR	Projektleiter: PD Dr. Moritz Schmidt	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Gesamtziel des beantragten Projektes "Spektroskopische Charakterisierung von *f*-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden (*f*-Char)" ist es, das Verständnis der Koordinationschemie der Actinid- und Lanthanidionen mit sogenannten soft donor-Liganden zu vertiefen. Dabei sollen insbesondere die subtilen Unterschiede der Wechselwirkung dieser Liganden mit den chemisch ähnlichen Actinid- bzw. Lanthanidionen weitergehend charakterisiert und quantifiziert werden. Ein weiterer wesentlicher Aspekt des Projektes ist die Ausbildung und Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses im Bereich der Nuklearen Sicherheitsforschung und der Nuklearchemie im Allgemeinen sowie in Themen der Actinidenchemie im Besonderen. Somit leistet das Projekt einen wichtigen Beitrag zum Aufbau, der Weiterentwicklung und dem Erhalt der wissenschaftlich-technischen Kompetenz in der Nuklearen Sicherheitsforschung.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Arbeitspaket 1:

Förderung und Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses

Arbeitspaket 2:

Entwicklung, Synthese und Charakterisierung neuer Liganden

Arbeitspaket 3:

Synthese und Charakterisierung von Actinid- und Lanthanidkomplexen in Lösung und im Festkörper

Arbeitspaket 4:

Studien in Hinblick auf potentielle Anwendungen

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Arbeitspaket 1:

Beide Doktoranden haben ihre Arbeiten in Form von Posterbeiträgen auf der internationalen Actinides Konferenz in Golden, CO, USA präsentiert.

Arbeitspaket 2:

Keine Beiträge von HZDR.

Arbeitspaket 3:

Mit dem Amidinatliganden ${}^i\text{Pr}_2\text{BA}$ wurde die Serie der synthetisierten Lanthanid(III)-Komplexe auf Sm und Lu ausgeweitet. Alle erhaltenen ${}^i\text{Pr}_2\text{BA}$ -Komplexe der dreiwertigen Lanthanide La, Sm, Nd, Eu, Yb und Lu sowie der dreiwertigen Actinide U und Np wurden im Festkörper mittels IR-Spektroskopie und Elementaranalyse untersucht. SC-XRD Daten konnten mit Nd, Eu, Lu und U erhalten werden. Für Nd, Eu und U ergeben sich die 3:1-Komplexe $[\text{M}({}^i\text{PrBA})_3]$, wohingegen das kleinere Lu(III) einen dimeren, chloroverbrückten 2:1-Komplex $[\text{Lu}({}^i\text{PrBA})_2\text{Cl}]_2$ bildet. In Lösung konnten NMR-Spektren von allen o.g. Komplexen aufgenommen und die individuellen paramagnetischen Shifts von Ln(III) sowie An(III) in diesen Komplexumgebungen abgeleitet werden. Es gelang, mittels temperaturabhängigen Messungen die Anteile der paramagnetischen Verschiebungen voneinander zu trennen, diejenigen, die über chemische Bindungen bzw. diejenigen, die abstands- und winkelabhängig vom Ln/An(III)-Zentrum übertragen werden. Die daraus abgeleitete höhere Kovalenz der An–N- vs. Ln–N-Bindungen konnte durch Ergebnisse quantenchemischer Rechnungen bestätigt werden. Auf Basis des U(III)-Komplexes $[\text{U}({}^i\text{PrBA})_3]$ wurden Oxidationsexperimente mit TMS-Azid durchgeführt, die zur erfolgreichen Synthese eines seltenen U(V)-Komplexes ohne yl-Sauerstofffunktionalität, $[\text{U}(\text{NTMS})({}^i\text{Pr}_2\text{BA})_3]$, führte.

HERFD-XANES Messungen an der ROBL Beamline der ESRF konnten den vierwertigen Oxidationszustand von Uran in den Komplexen $[\text{UCl}({}^i\text{Pr}_2\text{BA})_3]$ und $[\text{U}(\text{NTMS})({}^i\text{Pr}_2\text{BA})_3]$ nachweisen.

Die vierwertigen Actinid-Komplexe des Imin-Liganden Trenpy, $[\text{AnCl}(\text{Trenpy})]$ (An=U, Np), wurden für Reduktionsexperimente herangezogen. Dabei gelang es, den Np(III)-Komplex $[\text{Np}(\text{Trenpy})]$ durch Reduktion mit KC_8 zu erhalten. Außerdem wurden quantenchemische Rechnungen zu den An(IV)-Komplexen $[\text{AnCl}(\text{Trenpy})]$ (An=Th, Pa, U, Np, Pu) durchgeführt, die auf einen stark polarisierenden Einfluss des Chloroliganden im Komplex hindeuten. Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Kovalenz der An–N-Bindung zum Liganden über die Serie der frühen Actinide zunimmt.

Arbeitspaket 4:

Keine Beiträge von HZDR.

4. Geplante Weiterarbeiten

Arbeitspaket 1:

Im August dieses Jahrs ist ein Forschungsaufenthalt im AK Geist am KIT-INE geplant, um grundlegende Ergebnisse zur U(IV)-Komplexierung auf Pu(IV) übertragen zu können. Beide Doktoranden werden ihre Ergebnisse auf der internationalen Konferenz ICfE (International Conference on f-Elements) in Strasbourg, Frankreich, präsentieren. Außerdem werden beide Doktoranden ihre Doktorarbeiten anfertigen.

Arbeitspaket 2:

Vom HZDR sind keine weiteren Arbeiten zur Ligandsynthese geplant.

Arbeitspaket 3:

Die erzielten Ergebnisse zu dreiwertigen Lanthanid- und Actinid-Komplexen mit dem Amidinatliganden ${}^i\text{PrBA}$ sollen nun ausgewertet, mit quantenchemischen Rechnungen untermauert und publiziert werden. Des Weiteren sind zur Charakterisierung der magnetischen Eigenschaften dieser Verbindungen EPR- und SQUID-Messungen geplant.

Für den Salen-analogen Imin-Liganden Pyrophen ist die Zucht von Einkristallen des Np(IV)-Komplexes $[\text{Np}(\text{Pyrophen})_2]$ geplant, um eine vollständige experimentelle Serie an SC-XRD-Daten (Th, U, Np, Pu) zu erhalten und diese mit quantenchemischen Daten vergleichen zu können. Dieser Vergleich soll zur Publikation vorbereitet werden. Außerdem ist geplant, Cyc-

Iovoltammetrie-Messungen an [AnCl(Trenpy)]-Komplexen durchzuführen um die Redoxpotentiale der hergestellten Komplexe aufzuklären.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Konferenzbeiträge:

Hong, B., März, J., Gericke, R., Bode, T., Näder, A., Patzschke, M., Schmidt, M., Stumpf, T., *Synthesis and characterization of trivalent lanthanide and actinide complexes with benzamidinate ligand*, **Actinides 2023**, 04.-08.06.2023, Golden, USA (Posterbeitrag).

Duckworth, T., Schwarz, N., März, J., Patzschke, M., Schmidt, M., Stumpf, T., *Synthesis and complexation of nitrogen donor ligands with tetravalent uranium*, **Actinides 2023**, 04.-08.06.2023, Golden, USA (Posterbeitrag).

März, J., *Coordination chemistry of the early actinides*, **AC Kolloquium**, 18.01.2023, Leipzig, Deutschland (eingeladener Vortrag).

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

März, J., *The complex chemistry of light actinides*, **Kolloquium der Johannes Gutenberg-Universität Mainz**, 10.07.2023, Mainz, Deutschland (eingeladener Vortrag).

Publikationen:

Sucena, S. F.; Demirer, T. I.; Baitullina, A.; Hagenbach, A.; Grewe, J.; Spreckelmeyer, S.; März, J.; Barkleit, A.; Maia, P. I. D. S.; Nguyen, H. H.; Abram, U., *Gold-based Coronands as Hosts for M^{3+} Metal ions: Ring Size Matters*, *Molecules*, **2023**, 28, 5421.

Lv, K., Patzschke, M., März, J., Kvashnina, K., Schmidt, M., *Selective crystallization of a highly radiation-resistant isonicotinic acid-based metal-organic framework as a primary actinide waste form*, *ACS Materials Lett.*, **2023**, 5(2), 536-542.

Takeyama, T., März, J., Ono, R. Tsushima, S., Takao, K., *Neptunyl(VI) Nitrate Coordination Polymer with Bis(2-pyrrolidone) Linkers Highlighting Crystallographic Analogy and Solubility Difference in Actinyl(VI) Nitrates*, *Inorganics*, **2023**, 11(3), 104-113.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universität Heidelberg		Förderkennzeichen: 02 NUK 059C	
Vorhabensbezeichnung: Spektroskopische Charakterisierung von <i>f</i> -Element-Komplexen mit soft donor-Liganden (<i>f</i> -Char) Teilprojekt C			
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlagenforschung Energie 2020+ / Nukleare Sicherheits- und Entsorgungsforschung			
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2020 bis 30.09.2023		Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 293.465,00 EUR		Projektleiter: Frau Prof. Dr. Petra J. Panak	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Gesamtziel des beantragten Projektes "Spektroskopische Charakterisierung von *f*-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden (*f*-Char)" ist es, das Verständnis der Koordinationschemie der Actinid- und Lanthanidionen mit sogenannten soft donor-Liganden zu vertiefen. Dabei sollen insbesondere die subtilen Unterschiede der Wechselwirkung dieser Liganden mit den chemisch ähnlichen Actinid- bzw. Lanthanidionen weitergehend charakterisiert und quantifiziert werden. Ein weiterer wesentlicher Aspekt des Projektes ist die Ausbildung und Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses im Bereich der Nuklearen Sicherheitsforschung und der Nuklearchemie im Allgemeinen sowie in Themen der Actinidenchemie im Besonderen. Somit leistet das Projekt einen wichtigen Beitrag zum Aufbau, der Weiterentwicklung und dem Erhalt der wissenschaftlich-technischen Kompetenz in der Nuklearen Sicherheitsforschung.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Arbeitspaket 1:

Förderung und Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses

Arbeitspaket 2:

Entwicklung, Synthese und Charakterisierung neuer Liganden

Arbeitspaket 3:

Synthese und Charakterisierung von Actinid- und Lanthanidkomplexen in Lösung und im Festkörper

Arbeitspaket 4:

Studien im Hinblick auf potentielle Anwendungen

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Arbeitspaket 3:

Die Arbeiten zu Diglycolsäure (ODA), Thiodiglycolsäure (TDA) und Iminodiessigsäure (IDA) wurde im Rahmen einer Bachelorarbeit fortgeführt. Hierbei wurde der Fokus auf die Klärung des Koordinationsmodus von TDA gelegt. Während für ODA und IDA eine tridentate Koordination belegt ist, wird für TDA in der Literatur sowohl ein bi- als auch tridentater Koordinationsmodus beschrieben. Um dies genauer zu untersuchen wurden TRLFS-Messungen sowie NMR-Untersuchungen durchgeführt. Zudem wurden die Reaktionsenthalpie ΔH und – entropie ΔS mittels temperaturabhängiger TRLFS-Messungen bestimmt.

Die Komplexierung von Cm(III) mit TDA wurde als Funktion des pH-Werts untersucht. Hierbei konnten neben dem Cm(III)-Aquoion die Komplexe $[\text{Cm}(\text{TDA})_n]^{(3-n)}$ ($n = 1,2$) identifiziert werden. Die bestimmten Stabilitätskonstanten sind: $\log \beta_1 = 4.8$ und $\log \beta_2 = 7.0$. Um den Koordinationsmodus von TDA^{2-} an Cm(III) genauer zu untersuchen, wurde die Anzahl an koordinierten H_2O -Molekülen in $[\text{Cm}(\text{TDA})_n]^{(3-n)}$ ($n = 1,2$) aus Fluoreszenzlebensdauer-messungen bestimmt. Es konnte gezeigt werden, dass pro koordiniertem Ligandmolekül zwei H_2O -Moleküle verdrängt werden, was eine bidentate Koordination von TDA^{2-} an Cm(III) bestätigt. Hierbei kommen zwei Koordinationsisomere in Frage, welche mittels TRLFS nicht eindeutig unterschieden werden können:

1. Bidentate, side-on Koordination von Cm(III) über zwei Carboxylgruppen mit großem Cm-S-Abstand
2. Bidentate, end-on Koordination von Cm(III) über eine Carboxylgruppe.

Um zwischen den beiden Koordinationsmodi zu unterscheiden, wurden NMR-Untersuchungen an $[\text{Ln}(\text{TDA})_n]$ -Komplexen durchgeführt ($\text{Ln} = \text{La}, \text{Sm}, \text{Ho}, \text{Lu}$), da sich die Koordinationsmodi in ihrer Anzahl an ^1H - und ^{13}C -NMR-Signalen unterscheiden. Für die bidentate side-on Koordination werden maximal ein ^1H - und zwei ^{13}C -NMR-Signale erwartet, während die bidentate end-on Koordination zu maximal zwei ^1H - und vier ^{13}C -NMR-Signalen führen würde. Es wurden ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren bei unterschiedlichen Metall:Ligand-Verhältnissen gemessen. Hierbei wurden unabhängig von M:L-Verhältnis oder Ln(III) in allen ^1H -NMR-Spektren nur ein Signal und in den ^{13}C -NMR-Spektren nur zwei Signale gefunden, was eine bidentate, side-on Koordination von TDA^{2-} an Ln(III) bestätigt.

Zuletzt wurden Cm(III)-Emissionsspektren im Bereich von $T = 20 - 75^\circ\text{C}$ gemessen, um ΔH_n und ΔS_n für die Bildung von $[\text{Cm}(\text{TDA})_n]^{(3-n)}$ ($n = 1,2$) zu bestimmen: $\Delta H_1 = 8.3 \pm 3.9 \text{ kJ/mol}$; $\Delta H_2 = 18.6 \pm 8.0 \text{ kJ/mol}$, $\Delta S_1 = 119 \pm 50 \text{ J/(mol}\cdot\text{K)}$ und $\Delta S_2 = 106 \pm 40 \text{ J/(mol}\cdot\text{K)}$.

Die Ergebnisse bestätigen, dass beide Reaktionsschritte endotherm und entropiegetrieben ablaufen.

4. Geplante Weiterarbeiten

-

5. Berichte, Veröffentlichungen

Simonnet, M et al. *Radiochim. Acta.* **2023**, <https://doi.org/10.1515/ract-2023-0151>.

Bachelorarbeit (Matthias Sebastian Klaus): "Komplexierung von Lanthaniden und Actiniden mit Thiodiglycolsäure", Universität Heidelberg (2023).

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Forschungszentrum Jülich GmbH – Institut für Energie- und Klimaforschung (IEK) – Nukleare Entsorgung und Reaktorsicherheit (IEK-6)		Förderkennzeichen: 02 NUK 059D
Vorhabensbezeichnung: Spektroskopische Charakterisierung von <i>f</i> -Element-Komplexen mit soft donor-Liganden (<i>f</i> -Char), Teilprojekt D		
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlagenforschung Energie 2020+ / Nukleare Sicherheits- und Entsorgungsforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2020 bis 31.03.2024	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 437.777,00 EUR	Projektleiter: Herr Prof. Dr. Giuseppe Modolo	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Gesamtziel des beantragten Projektes "Spektroskopische Charakterisierung von *f*-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden (*f*-Char)" ist es, das Verständnis der Koordinationschemie der Actinid- und Lanthanidionen mit sogenannten soft donor-Liganden zu vertiefen. Dabei sollen insbesondere die subtilen Unterschiede der Wechselwirkung dieser Liganden mit den chemisch ähnlichen Actinid- bzw. Lanthanidionen weitergehend charakterisiert und quantifiziert werden. Ein weiterer wesentlicher Aspekt des Projektes ist die Ausbildung und Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses im Bereich der Nuklearen Sicherheitsforschung und der Nuklearchemie im Allgemeinen sowie in Themen der Actinidenchemie im Besonderen. Somit leistet das Projekt einen wichtigen Beitrag zum Aufbau, der Weiterentwicklung und dem Erhalt der wissenschaftlich-technischen Kompetenz in der Nuklearen Sicherheitsforschung.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Arbeitspaket 1:

Förderung und Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses

Arbeitspaket 2:

Entwicklung, Synthese und Charakterisierung neuer Liganden

Arbeitspaket 3:

Synthese und Charakterisierung von Actinid- und Lanthanidkomplexen in Lösung und im Festkörper

Arbeitspaket 4:

Studien in Hinblick auf potentielle Anwendungen

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Arbeitspaket 1:

Die Arbeitsergebnisse wurden im Berichtszeitraum bei Projekttreffen präsentiert. Des Weiteren erfolgte die Teilnahme an der BMBF-Veranstaltung „KERNthemen 2023“.

Arbeitspaket 2:

Vom Projektpartner KIT-AOC wurden verschiedene N-Donor-Liganden zur Verfügung gestellt, mit denen erste Testextraktionen durchgeführt wurden. Der Ligand 6-(6-Methyl-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)-2,2'-bipyridin (MTB) zeigte dabei vielversprechende Ergebnisse (siehe AP 4).

Arbeitspaket 3:

Das Komplexierungsverhalten von $\text{SO}_3\text{-Ph-BTBP}$ (Tetranatrium-3,3',3'',3'''-([2,2'-bipyridin]-6,6'-diylbis(1,2,4-triazin-3,5,6-triyl))tetrabenzolsulfonat) mit verschiedenen Lanthaniden (Ln) in Salpetersäure wurde mit verschiedenen spektroskopischen Methoden (NMR, UV/Vis) untersucht. In stark salpetersauren Lösungen ($3 \text{ mol l}^{-1} \text{ HNO}_3$) wurde lediglich für die schweren Ln (Ho, Lu) eine Komplexbildung mit $\text{SO}_3\text{-Ph-BTBP}$ beobachtet, während für die leichten Ln (Nd, Sm) keine Komplexbildung beobachtet wurde. Dabei wurde beobachtet, dass die Einstellung des Komplexbildungsgleichgewichts in $3 \text{ mol l}^{-1} \text{ HNO}_3$ sehr langsam (zwischen 6 und 22 h) erfolgte. Darüber hinaus zeigten die NMR-Untersuchungen, dass unabhängig von der HNO_3 -Konzentration identische Komplexspezies gebildet werden.

Arbeitspaket 4:

Um den Einfluss der in AP 3 beobachteten Kinetik bei der Komplexierung der schweren Ln mit $\text{SO}_3\text{-Ph-BTBP}$ auf das Extraktionsverhalten zu untersuchen, wurden Extraktionsexperimente gegen *N,N,N',N'*-Tetra-*n*-octyldiglycolamid (TODGA) aus $3 \text{ mol l}^{-1} \text{ HNO}_3$ -Lösungen bei verschiedenen Schüttelzeiten (1 min bis 5 h) durchgeführt. Während die Verteilungsverhältnisse für Am, Cm und die leichten Ln nach spätestens 60 min unverändert blieben, wurde das Extraktionsgleichgewicht für die schweren Ln auch nach 5 h Schüttelzeit noch nicht erreicht. Hier wird eine kinetisch gehemmte Dekomplexierung der $[\text{Ln}(\text{SO}_3\text{-Ph-BTBP})_x]$ -Komplexe vermutet. Der Mechanismus ist bisher noch nicht verstanden und bedarf weiterer Studien.

Der Ligand MTB zeigte eine gute Extraktion von Ln und Am/Cm aus niedrig konzentrierten HNO_3 -Lösungen ($\text{pH} = 1 - 3,5$) in verschiedenen organischen Verdünnungsmitteln (*tert*-Butylbenzol, Toluol, Nitrobenzol), wenn 2-Bromdekansäure als lipophile Anionen-Quelle verwendet wurde. Niedrige Abtrennfaktoren von $SF_{\text{Am/Eu}} = 5 - 8$ und $SF_{\text{Am/Cm}} = 1,2 - 1,5$ deuten dabei auf die geringe Selektivität von MTB hin.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1: Geplante Teilnahme an der Online-Konferenz „Nuclear Fuel Cycle: A Chemistry Conference“ (NFC3).

AP2: Weitere Tests mit den von den Projektpartnern neu entwickelten N-Donor-Liganden hinsichtlich ihres Komplexierungsverhaltens und ihrer Extraktionseigenschaften.

AP3: Weitere Untersuchungen zum Komplexierungsverhalten des $\text{SO}_3\text{-Ph-BTBP}$ sind vorgesehen. Die Untersuchungen sollen auf weitere potenziell geeignete N-Donor-Liganden ausgeweitet werden.

AP4: Die Kinetik der (De)Komplexierung von $\text{SO}_3\text{-Ph-BTBP}$ und den schweren Ln soll näher untersucht werden. Zudem ist ein kontinuierlicher Testlauf des AmSel-Prozesses mit simulierter HAW-Lösung in einer Zentrifugalkontaktoranlage geplant.

5. Berichte, Veröffentlichungen

- Keine -

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg Department Chemie & Pharmazie, LS f. Anorg. u. Allg. Chemie		Förderkennzeichen: 02 NUK 059E
Vorhabensbezeichnung: Spektroskopische Charakterisierung von <i>f</i> -Element-Komplexen mit soft donor-Liganden (<i>f</i> -Char) Teilprojekt E		
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlagenforschung Energie 2020+ / Nukleare Sicherheits- und Entsorgungsforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2020 bis 30.09.2023	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 318.221,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Karsten Meyer	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

as Gesamtziel des beantragten Projektes "Spektroskopische Charakterisierung von *f*-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden (*f*-Char)" ist es, das Verständnis der Koordinationschemie der Actinid- und Lanthanidionen mit sogenannten soft donor-Liganden zu vertiefen. Dabei sollen insbesondere die subtilen Unterschiede der Wechselwirkung dieser Liganden mit den chemisch ähnlichen Actinid- bzw. Lanthanidionen weitergehend charakterisiert und quantifiziert werden. Ein weiterer wesentlicher Aspekt des Projektes ist die Ausbildung und Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses im Bereich der Nuklearen Sicherheitsforschung und der Nuklearchemie im Allgemeinen sowie in Themen der Actinidenchemie im Besonderen. Somit leistet das Projekt einen wichtigen Beitrag zum Aufbau, der Weiterentwicklung und dem Erhalt der wissenschaftlich-technischen Kompetenz in der Nuklearen Sicherheitsforschung.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Arbeitspaket 1:

Förderung und Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses

Arbeitspaket 2:

Entwicklung, Synthese und Charakterisierung neuer Liganden

Arbeitspaket 3:

Synthese und Charakterisierung von Actinid- und Lanthanidkomplexen in Lösung und im Festkörper

Arbeitspaket 4:

Studien in Hinblick auf potentielle Anwendungen

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Arbeitspakete (AP) 1–4:

Die Studenten BSc J. Hochholzer und BSc C. Schnell absolvierten Vertiefungspraktika in Vorbereitung auf ihre Masterarbeit auf dem Gebiet der Uranchemie mit soft donor-Liganden, und Doktoranden befinden sich in der Promotion (AP 1).

Im Rahmen der Vorgängerprojekte des BMBF wurden bisher in der AG Meyer unterschiedliche O-, N,O- und N,N-Liganden synthetisiert, die verschiedene Ankersysteme (N, tacn, cyclen, mes, py, etc.) tragen. Durch eine entsprechend angepasste Auswahl an *ortho*- und *para*-Substituenten konnten im Anschluss die elektronischen und magnetischen Eigenschaften sowie die Reaktivitäten und Löslichkeiten der daraus hervorgegangenen Urankomplexe maßgeschneidert werden. In unseren weiteren Bemühungen, um die Synthese einer Reihe von koordinativ gesättigten Urankomplexen mit fixierter Ligandenumgebung und einer breiten Palette an Oxidationsstufen mit großen elektrochemischen Fenstern zu erreichen, haben wir unsere Aufmerksamkeit auf einfache und leicht zugängliche Liganden gerichtet. In dem Artikel (*Inorg. Chem.* **2023**, *62*, 2013–2023.) berichten wir über die Synthese und Charakterisierung einer Reihe homoleptischer Urankomplexe mit unterschiedlich substituierten, leicht zugänglichen zweizähligen Liganden, nämlich acac- und acnac-Derivaten, und vergleichen diese mit den zuvor in der Literatur vorgestellten Systemen.

Unter Verwendung einer sterisch anspruchsvollen Version des acnac-Liganden, ^tBuacnac^{Ph} (AP 2), binden drei Liganden an das oktaedrisch koordinierte Uranzentrum in einer propellerartigen Weise, wodurch diese Verbindungen chiral werden. Dies wird durch eine XRD-Studie an Einkristallen von $[U^{IV}(\text{}^t\text{Buacnac}^{\text{Ph}})_3][\text{OTf}]$ belegt, die nach der Oxidation der Ausgangsverbindung erhalten wurden (AP 3). Die spektroskopischen und magnetischen Daten stimmen mit Uran(III)- und Uran(IV)-Ionen überein. Da eine weitere Oxidation des anionischen Komplexes nicht möglich ist, wurde der Ligand zum weniger sterisch anspruchsvollen ^{Me}acnac^{Ph}-Derivat modifiziert, was die Isolierung eines neutralen, vierwertigen Komplexes $[U^{IV}(\text{}^{\text{Me}}\text{acnac}^{\text{Ph}})_4]$ ermöglichte. Die Molekülstruktur zeigt eine stark verzerrte quadratisch antiprismatische Koordinationsumgebung.

Darüber hinaus ermöglichte die Nutzung der "klassischen" acac-Ligandenplattform zusätzlich den Zugang zu Urankomplexen in den Oxidationsstufen +III, +IV und +V (AP 3). So wurden tetravalente Urankomplexe mit drei unterschiedlich substituierten acac-Liganden hergestellt. Die spektroskopischen und magnetischen Daten dieser Komplexe belegen den Oxidationszustand +IV, und die Einkristallanalyse im festen Zustand sicherte die Molekülstruktur dieser Komplexe ab (*Inorg. Chem.* **2023**, *62*, 2013–2023.). Die elektrochemischen Daten dieser Komplexe zeigen zwei vollständig reversible Redoxvorgänge für jeden Komplex, die als $U^{III/IV}$ - und $U^{IV/V}$ -Redoxpaare identifiziert wurden. Nach 100 Scans konnte keine Abnahme der Stromintensität beobachtet werden. Weiterführende Studien werden sich auf die Stabilisierung reversibel oxidierbarer Uran(III)-Spezies konzentrieren. Zusätzlich werden die begonnenen elektrochemischen Untersuchungen an den synthetisierten Komplexen weiter vertieft.

Des Weiteren wurde ein Artikel bzgl. Untersuchungen zu einem nur schwer fassbaren Uran-cis-Di-oxo-Zwischenprodukt veröffentlicht (*J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 8927–8938. (AP 2 und 3) sowie ein Übersichtsartikel über die nichtwässrige Elektrochemie von Urankomplexen (*Chem. Rev.* **2023**, *123*, 7761–7781).

4. Geplante Weiterarbeiten

Geplante Weiterarbeiten beinhalten die Synthese/Charakterisierung/Weiterentwicklung (neuartiger) Ligandensysteme sowie deren Weiterleitung an die Kooperationspartner zur näheren Charakterisierung/Evaluierung. Des Weiteren konzentrieren sich Forschungsarbeiten auf die Synthese und Charakterisierung neuer U^{II-VI} -Komplexe ausgehend von tacn-, mes-, cyclen- und N-basierter O/S-, N,O/S-, N,N/S- bzw. N_xO/S_y - sowie sterisch abgeschirmter pyridin- bzw. aryloxid-/arylsulfidsubstituierter Liganden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Vorträge:

Vorträge mit dem Titel *Photocrystallographic Formation of an Authenticated cis-Dioxo Uranium Complex* wurden von Prof. Karsten Meyer zu GDCh-, Plenar- und Konferenzvorträgen sowie in Anorganisch-Chemischen-Kolloquien gegeben:

- 07.06.2023, Actinides 2023, 5.–8. Juni 2023, Colorado School of Mines, Golden Colorado, CO, US

- 09.07.2023, Organometallic Chemistry, Gordon Research Conference, 9.–14. Juli 2023, Salve Regina University, Newport, RI, US

Veröffentlichungen:

- *Homoleptic Acetylacetonate (acac) and β -Ketoiminate (acnac) Complexes of Uranium*
P. Waldschmidt, J. Riedhammer, D. R. Hartline, F. W. Heinemann, K. Meyer, *Inorg. Chem.* **2023**, 62, 2013–2023.

- *Uranium-Mediated Peroxide Activation and a Precursor toward an Elusive Uranium cis-Dioxo Fleeting Intermediate*

D. R. Hartline, S. T. Löffler, D. Fehn, J. M. Kasper, F. W. Heinemann, P. Yang, E. R. Batista, K. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, 145, 8927–8938.

- *Nonaqueous Electrochemistry of Uranium Complexes: A Guide to Structure–Reactivity Tuning*

J. Riedhammer, D. P. Halter, K. Meyer, *Chem. Rev.* **2023**, 123, 7761–7781.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: KIT – Fakultät für Chemie und Biowissenschaften – Institut für Anorganische Chemie		Förderkennzeichen: 02 NUK 059F
Vorhabensbezeichnung: Spektroskopische Charakterisierung von <i>f</i> -Element-Komplexen mit soft donor-Liganden (<i>f</i> -Char) Teilprojekt F		
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlagenforschung Energie 2020+ / Nukleare Sicherheits- und Entsorgungsforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2020 bis 31.03.2024	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 694 408,00 EUR	Projektleiter: Prof. Peter Roesky, Prof. Frank Breher	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Gesamtziel des beantragten Projekts "Spektroskopische Charakterisierung von *f*-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden (*f*-Char)" ist es, das Verständnis der Koordinationschemie der Actinid- und Lanthanidionen mit sogenannten soft donor-Liganden zu vertiefen. Dabei sollen insbesondere die subtilen Unterschiede der Wechselwirkung dieser Liganden mit den chemisch ähnlichen Actinid- bzw. Lanthanidionen weitergehend charakterisiert und quantifiziert werden. Ein weiterer wesentlicher Aspekt des Projekts ist die Ausbildung und Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses im Bereich der Nuklearen Sicherheitsforschung und der Nuklearchemie im Allgemeinen, sowie in Themen der Actinidenchemie im Besonderen. Somit leistet das Projekt einen wichtigen Beitrag zum Aufbau, der Weiterentwicklung und dem Erhalt der wissenschaftlich-technischen Kompetenz in der Nuklearen Sicherheitsforschung.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

- Arbeitspaket 1: Förderung und Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses
- Arbeitspaket 2: Entwicklung, Synthese und Charakterisierung neuer Liganden
- Arbeitspaket 3: Synthese und Charakterisierung von Actinid- und Lanthanidkomplexen in Lösung und im Festkörper

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Die bereits im Vorgängerprojekt untersuchten Tris(hydrazonyl)thiophosphan-Liganden (S)P[N(Me)N=C(H)Het]₃ (Het = 1*H*-Imidazolyl (im), Pyridyl (py), *N*-Methyl-1*H*-imidazolyl (^{Me}im), 4-Methyl-1*H*-imidazolyl (^{4Me}im) und 5-Methyl-1*H*-pyrazolyl (^{5Me}pz)) wurden im Festkörper sowie in Lösung mit der ganzen Bandbreite an Charakterisierungsmethoden untersucht. Sowohl NMR-Diffusionsexperimente als auch ⁸⁹Y-NMR-spektroskopische Untersuchungen haben Rückschlüsse auf den Grad der Ionenpaarung in Lösung ermöglicht. Cyclovoltametrische Untersuchungen an den Cer-Komplexen erlaubten die Bestimmung der Donoreigenschaften der unterschiedlichen Liganden. Die Ergebnisse wurden mit umfangreichen quantenchemischen Rechnungen verifiziert und mit Kompetitivitätsstudien experimentell untermauert. Diese Ergebnisse wurden in *Chemistry – A European Journal* publiziert.

Analog zu den Tris(hydrazonyl)thiophosphan-Liganden wurde eine Reihe von Liganden mit Tris(2-aminoethyl)amin-Einheit (tren) als Linker hergestellt. Als Donorsubstituent wurden fünf verschiedene Heterozyklen gewählt: Imidazol (im₃tren), *N*-Methylimidazol (^{Me}im₃tren), 4-Methylimidazol (^{4Me}im₃tren), 5-Methylpyrazol (^{5Me}pz₃tren) und Pyridin (py₃tren). Komplexe-

ringsexperimente mit diversen Triflatsalzen von dreiwertigen Lanthanoiden wurden durchgeführt und die erhaltenen Komplexe per NMR-Spektroskopie sowie Einkristallröntgenstrukturanalyse charakterisiert.

Die Stabilität von (Triethylenglykol)tris(pyrazolyl)methan-Liganden (Tpm-OTEG) gegenüber Salpetersäure wurde ermittelt; der Ligand zersetzt sich schon bei niedriger Salpetersäurekonzentration (0.05 M).

Aufbauend auf den schon zuvor dargestellten Tetrazin-Bipyridin-Liganden (6-(6-Methyl-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)-2,2'-bipyridin (MTB)) konnte nun der Ligand 4,4'-Di-tert-butyl-6-(6-methyl-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)-2,2'-bipyridin (tBu-MTB) dargestellt und die Struktur durch XRD bestätigt werden. Ebenfalls wurden erste Komplexierungsreaktionen mit Lanthanoidenitrat durchgeföhrt. Allerdings konnten noch keine Molekülstrukturen erhalten werden.

Im PPTMP Ligand (4-(6-(1-yl,10-Phenanthrolin-2-yl)pyridin-2-yl)-1,2,3-triazol-1-yl)methylpivalat) wurde die funktionelle Gruppe des Triazols variiert. So konnte der Methylpivalat-Rest durch eine PEG-Gruppe ersetzt werden. Für die Darstellung dieses Liganden erfolgte zunächst die Synthese analog bis zum 2-(6-((Trimethylsilyl)ethynyl)pyridin-2-yl)-1,10-phenanthrolin. Durch eine Click-Reaktion mit dem entsprechenden Azid der PEG-Gruppe, Kupfersulfat und Natriumascorbat und anschließender Aufreinigung wurde der gewünschte Ligand erhalten. Allerdings führte die Reaktion in DMF und Wasser, ebenso die wässrige Aufarbeitung aufgrund der PEG-Gruppen zu Komplikationen.

Mit dem Liganden 2,6-Bis-(1-(2-methylphenylimino)ethyl)pyridin wurden mit verschiedenen Lanthanoid-Verbindungen Komplexierungsreaktionen durchgeföhrt, da der Ligand unter den Reaktionsbedingungen zu Zersetzung neigt.

Zudem wurde der Ligand (Pyridin-2,6-diylbis(1H-1,2,3-triazol-4,1-diyl))bis(methylen)bis(2,2-dimethylpropanoat) (BMP-btp) synthetisiert. Dieser basiert auf einem btp-Ligandengerüst. Ausgehend von dem 2,6-Diethylpyridin liegt die Synthese einer kupferkatalysierten Click-Reaktion zugrunde. Zusammen mit dem Azidomethylpivalat konnte der Triazolring an beiden Seiten des Pyridins aufgebaut werden. Der Ligand wurde mittels NMR-Spektroskopie als auch mit XRD charakterisiert. Der Ligand kompliziert Lanthanoid-Nitrate in einem 1:1-Verhältnis. Zusätzlich wurde der Ligand 2,6-Bis(1-(2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin (PEG-btp) analog zu BMP-btp synthetisiert. Allerdings konnte keine Kristallstruktur erhalten werden, da die PEG-Gruppen die Kristallisation erschweren.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die NMR-Diffusionsexperimente sowie die elektrochemischen Untersuchungen an den tren-Komplexen werden durchgeföhrt. Die Synthese der neuartigen Liganden ohne Imin-Einheit wird fortgeföhrt, ebenso sind Komplexierungsversuche mit den (3-TEG-Triazol)bis(pyrazolyl)methan- und (Triethylenglykol)tris(pyrazolyl)methan-Liganden (Tpm-OTEG) geplant.

Der Ligand tBu-MTB wird reproduziert, um eine vollständige Charakterisierung durchzuführen. Ebenso sind weitere Komplexierungsversuche mit verschiedenen Lanthanoidverbindungen bei unterschiedlichen Reaktionsbedingungen geplant. Zusätzlich soll dieser auch für weitere Extraktionstests am KIT-INE und in Jülich durchgeföhrt werden, um einen direkten Vergleich zum MTB-Liganden zu erhalten.

Der neue Ligand basierend auf der Phenanthrolin-Pyridin-Struktur mit der PEG-Gruppe, soll mit einer wasserfreien Click-Reaktion durchgeföhrt werden, um so die Schwierigkeiten der Aufarbeitung zu beheben. Ebenso soll eine vollständige Charakterisierung erfolgen und Komplexierungsreaktionen.

Die Liganden BMP-btp und PEG-btp werden vollständig charakterisiert.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Perrine M. R. Wingerling, Silvia Hohnstein, Felix Krämer, Melina E. A. Dilanas, Cristina Ruiz-Martínez, Ignacio Fernández, Frank Breher, *Chem. Eur. J.* **2023**, e202301529 (im Druck; <https://doi.org/10.1002/chem.202301529>)

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Helmholtz-Zentrum Dresden - Rossendorf e.V. Bautzner Landstrasse 400, 01328 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 060A
Vorhabensbezeichnung: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen (AcE) Teilprojekt A: HZDR		
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlegende FuE-Arbeiten in der nuklearen Sicherheits- und Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt, im Rahmen des 7. Energieforschungsprogramms „Innovationen für die Energiewende“		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2021 bis 31.12.2023	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 996.222,00 EUR	Projektleiter: Dr. Nina Maria Huittinen	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Projekt AcE setzt sich zum Ziel, den Einbau und die Immobilisierung von Actiniden (An) in kristallinen, endlagerrelevanten Festphasen auf atomarer Ebene zu verstehen. Die wesentlichen Ziele des Vorhabens AcE sind, (i) die Entwicklung von Synthesestrategien für $An(IV)$ -dotierten Festphasen (ii) die Beschreibung der strukturellen und physikalischen Eigenschaften der An -dotierten Materialien mit kombinierten atomistischen und experimentellen Ansätzen und (iii) die Beschreibung des Verhaltens von An -dotierten Festphasen nach Bestrahlung, z.B. die Langzeit-Beständigkeit, das Auflösungsverhalten, die mechanische Stabilität und das Gesamtpotential zur Aufnahme von An in der Matrix. Diese Ziele sollen einen Beitrag zur Bewertung innovativer Entsorgungsstrategien liefern, und das Wissen über das langfristige Verhalten von An bei der Entsorgung in tiefen geologischen Endlagern erweitern.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Arbeitspaket 1: Synthese und Charakterisierung fester Phasen mit $An(IV)$ und Surrogaten

Arbeitspaket 2: Bestrahlung mit Ionen und Charakterisierung bestrahlter Proben

Arbeitspaket 3: Verständnis von Struktur-Eigenschaftsbeziehungen auf atomarer Skala

Arbeitspaket 4: Kompetenzerhalt, -erweiterung und Nachwuchsförderung

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1: An der ROBL-Beamline wurden *in situ* Messungen der Hochtemperatur-Kristallisation von Ce-YSZ und $Gd_2Zr_2O_7$ im HTK1200N Ofen durchgeführt. Im Gegensatz zur vorhandenen Literatur hatte die Abkühlrate keinen Einfluss auf die Phasenzusammensetzung. Hochauflösende Beugungsmessungen an zuvor synthetisierten U-dotierten Zirkonaten wurden durchgeführt.

AP2: Das zweite Schwerionenbestrahlungsexperiment von verschiedenen dotierten Zirkonat-, Monazit- und Zirkon-Materialien, wurde im Ionenstrahlzentrum (IBC) des HZDR durchgeführt. Im Mai wurden an der ROBL-Beamline Röntgenbeugungsexperimente im streifenden Einfall für alle Proben durchgeführt. Die Datenanalyse ist derzeit in Arbeit. Im Rahmen einer Masterarbeit zur Untersuchung strahleninduzierter Effekte von Silikatmaterialien, wurden Aktivierte Betonproben aus dem KKW Greifswald (radio)chemisch und strukturell charakterisiert. Strukturelle Untersuchungen wurden mit Röntgendiffraktometrie und Raman-Spektroskopie durchgeführt. Die durch Strahlung induzierten Veränderungen der Kristallstruktur in den am JRC synthetisierten ^{241}Am -dotierten ZrO_2 und $\text{Nd}_2\text{Zr}_2\text{O}_7$ Proben wurden in der ersten Hälfte des Jahres 2023 durch regelmäßige Strukturanalysen beobachtet. Die Ergebnisse zeigen eine sehr geringe Quellung der Kristallgitter infolge des ^{241}Am -Zerfalls. Bei diesen niedrigen Dosisleistungen zeigt die monokline Struktur die beste Strahlungstoleranz, gefolgt von der Pyrochlorprobe.

AP3: In Zusammenarbeit mit dem KIT/INE wurden Löslichkeitsstudien von Ce-dotierten und U-dotierten Zirkonatphasen eingeleitet. Vor den Löslichkeitsstudien wurden die Proben am HZDR synthetisiert und mittels Röntgenbeugung, Raman, XPS und TEM charakterisiert. Die Ergebnisse bestätigten phasenreine Proben mit den angestrebten Zusammensetzungen.

AP4: Der „AcE-Methods“-Workshop wurde im März als Hybridveranstaltung am HZDR organisiert. 10 Plenarsprecher und 26 Vor-Ort-Teilnehmer aus 11 verschiedenen Ländern nahmen an dem Workshop teil, der sich auf Synthese- und Charakterisierungsmethoden von actinidhaltigen kristallinen Festphasen fokussierte. Der Studentenaustausch im AcE-Projekt wurde in der ersten Hälfte des Jahres 2023 fortgesetzt. Frau Theresa Lender (RWTH-IFK) war für 6 Wochen am HZDR zur Synthese von U- und Th-dotierten Zirkoneinkristallen. Luiza Braga Ferreira dos Santos begann die Zirkonat-Löslichkeitsstudien am KIT/INE. Die projektbezogenen Ergebnisse wurden auf den folgenden Tagungen vorgestellt: AcE-Methods, (Dresden, D), Actinides (Colorado, USA).

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1: Im Rahmen eines Forschungspraktikums wird die unübliche Phasenumwandlung in die orthorhombische Phase, die bei U-dotiertem ZrO_2 beobachtet wurde, näher untersucht.

AP2: Die ionenbestrahlten Proben werden mit mehreren Methoden analysiert, um die Strahlungstoleranz der Materialien zu ermitteln. Die Charakterisierung der Proben umfasst mikroskopische Analysen (Zusammenarbeit mit der RWTH-GHI), Raman (Zusammenarbeit mit der GUF und dem FZJ), Lumineszenzspektroskopie und interferometrische Untersuchungen.

AP3: Die Löslichkeitsexperimente von Ce- und U-dotierten Zirkonaten werden in Zusammenarbeit mit dem KIT/INE fortgesetzt. Hierfür sind in der zweiten Hälfte des Jahres 2023 ein oder zwei kürzere Forschungsaufenthalte am KIT/INE geplant. Die durch Strahlung induzierten Veränderungen der Kristallstruktur in den am JRC synthetisierten Proben werden weiterhin im Laufe des Jahres 2023 durch regelmäßige Strukturanalysen beobachtet. Die strukturelle Charakterisierung der aktivierten Betonproben wird weiter fortgeführt. Alle erhaltenen Ergebnisse zur Charakterisierung der aktivierten Betonproben werden in einer Masterarbeit schriftlich zusammengefasst.

AP4: Im Rahmen des Forschungsaustausches im AcE-Projekt wird Dr. Julien Marquardt (GUF-IFG) zur Synthese von U(VI)-dotierten Pyrochlorphasen ans HZDR kommen. Die projektbezogenen Ergebnisse werden auf den folgenden Konferenzen vorgestellt: Migration (Nantes, F), Scientific Basis for Nuclear Waste Management (Köln, D). 28th AIRAPT und 60th EHPRG für extreme Bedingungen, (Edinburgh, UK)

5. Berichte, Veröffentlichungen

G. L. Murphy et al. Deconvoluting Cr states in Cr-doped UO_2 nuclear fuels via bulk and single crystal spectroscopic studies, *Nat. Commun.* 2023,14:2455

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Institut für Kristallographie RWTH Aachen Jägerstraße 17-19, 52066 Aachen		Förderkennzeichen: 02 NUK 060B
Vorhabensbezeichnung: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen (AcE) Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlegende FuE–Arbeiten in der nuklearen Sicherheits– und Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt, im Rahmen des 7. Energieforschungsprogramms „Innovationen für die Energiewende“		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2021 bis 30.06.2024	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 294.068,00 EUR	Projektleiter: PD Dr. Lars Peters	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Projekt AcE setzt sich zum Ziel, den Einbau und die Immobilisierung von Actiniden (*An*) in kristallinen, endlagerrelevanten Festphasen auf atomarer Ebene zu verstehen. Die wesentlichen Ziele des Vorhabens AcE sind, (i) die Entwicklung von Synthesestrategien für *An(IV)*-dotierten Festphasen (ii) die Beschreibung der strukturellen und physikalischen Eigenschaften der *An*-dotierten Materialien mit kombinierten atomistischen und experimentellen Ansätzen und (iii) die Beschreibung des Verhaltens von *An*-dotierten Festphasen nach Bestrahlung, z.B. die Langzeit-Beständigkeit, das Auflösungsverhalten, die mechanische Stabilität und das Gesamtpotential zur Aufnahme von *An* in der Matrix. Diese Ziele sollen einen Beitrag zur Bewertung innovativer Entsorgungsstrategien liefern, und das Wissen über das langfristige Verhalten von *An* bei der Entsorgung in tiefen geologischen Endlagern erweitern.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Arbeitspaket 1: Synthese und Charakterisierung fester Phasen mit *An(IV)* und Surrogaten

Arbeitspaket 2: Bestrahlung mit Ionen und Charakterisierung bestrahlter Proben

Arbeitspaket 3: Verständnis von Struktur–Eigenschaftsbeziehungen auf atomarer Skala

Arbeitspaket 4: Kompetenzerhalt, –erweiterung und Nachwuchsförderung

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1: Im Rahmen eines 6-wöchigen Aufenthalts am HZDR wurde versucht mithilfe hydrothermalen Synthesen die fehlenden Zusammensetzungen der Mischkristallreihe $Zr_{1-x}Ce_xSiO_4$ herzustellen und die Mischkristallreihe $Zr_{1-x}U_xSiO_4$ zu synthetisieren. Leider haben Raman-Messungen gezeigt, dass die Synthesen nicht erfolgreich waren. Anschließende Messungen an der Mikrosonde in Kiel haben zudem ergeben, dass die bereits in Aachen hergestellten Pulver der Mischkristallreihe $Zr_{1-x}Ce_xSiO_4$, bei denen die Ausbildung einer Zirkon-Struktur mittels XRD nachgewiesen wurde, keine signifikanten Mengen an Cer enthalten. Ebenso konnte in den Zirkon-Einkristallen kein Cer nachgewiesen werden.

Daneben wurden während des Aufenthalts in Dresden U- und Th-dotierte Monazit- und Zirkon-Einkristalle gezüchtet. SC-XRD-Messungen stehen teilweise noch aus, aber die erfolgreiche Synthese von $ThSiO_4$ - und $Th_{0.5}Zr_{0.5}SiO_4$ -Einkristallen konnte bereits bestätigt werden.

AP2: Mehrere $ZrSiO_4$ -Einkristalle wurden mit zwei verschiedenen Fluenzen bestrahlt. Diese werden derzeit mit SEM untersucht, eine Messzeit am DESY zur Bestimmung des amorphen Anteils ist bereits geplant.

AP3: An einer Reihe von Fällungsproben der Mischkristallreihen $La_{1-x}(Ca,Ce)_xPO_4$ und $Gd_{1-x}(Sr,Ce)_xPO_4$ wurden an der ESRF in-situ Absorptionsmessungen vorgenommen, um die Änderung des Oxidationszustands von Cer im Laufe des Sinterprozesses zu untersuchen. Die Ergebnisse liefern wertvolle Einblicke in das Verhalten von Cer bei erhöhten Temperaturen und ermöglichen eine neue Einschätzung verschiedener Syntheseansätze.

AP4: Die Doktorandin hat an dem AcE Methods Workshop und der Kernthemen-Konferenz in Dresden teilgenommen und im Rahmen beider Veranstaltungen viel Gelegenheit gehabt Bekanntschaften mit Nachwuchswissenschaftlern im Bereich der Strahlenforschung zu knüpfen. Durch die Teilnahme an der 19. BCA/CCG Intensive Teaching School in Durham konnte sie zudem ihr Wissen der Kristallographie erweitern und vertiefen.

Im Rahmen des Aufenthalts am HZDR wurde der aus Projektmitteln erworbene Hochtemperaturofen zur Synthese radioaktiver Einkristalle erstmals eingesetzt und damit die Kompetenz zur Hochtemperaturlösungszüchtung aktiver Einkristalle am HZDR entwickelt.

4. Geplante Weiterarbeiten

- Koordination der umfassenden Analyse bestrahlter Monazitproben im Verbundprojekt
- Veröffentlichung der gewonnenen Erkenntnisse zum Einbau vierwertigen Cers in Monazit
- Weitere Analyse aktiver Pulver- und Einkristallproben mithilfe von (Synchrotron)XRD und wenn möglich bildgebenden Verfahren

5. Berichte, Veröffentlichungen

Vortrag beim AcE Methods Workshop in Dresden

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Forschungszentrum Jülich, Wilhelm-Johnen-Straße, 52428 Jülich		Förderkennzeichen: 02 NUK 060C
Vorhabensbezeichnung: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen (AcE) Teilprojekt C: FZJ		
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlegende FuE-Arbeiten in der nuklearen Sicherheits- und Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt, im Rahmen des 7. Energieforschungsprogramms „Innovationen für die Energiewende“		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2021 bis 30.06.2024	Berichtszeitraum: 31.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 596.685,00 EUR	Projektleiter: Dr. Gabriel Murphy	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Projekt AcE setzt sich zum Ziel, den Einbau und die Immobilisierung von Actiniden (*An*) in kristallinen, endlagerrelevanten Festphasen auf atomarer Ebene zu verstehen. Die wesentlichen Ziele des Vorhabens AcE sind, (i) die Entwicklung von Synthesestrategien für An(IV)-dotierten Festphasen (ii) die Beschreibung der strukturellen und physikalischen Eigenschaften der *An*-dotierten Materialien mit kombinierten atomistischen und experimentellen Ansätzen und (iii) die Beschreibung des Verhaltens von *An*-dotierten Festphasen nach Bestrahlung, z.B. die Langzeit-Beständigkeit, das Auflösungsverhalten, die mechanische Stabilität und das Gesamtpotential zur Aufnahme von *An* in der Matrix. Diese Ziele sollen einen Beitrag zur Bewertung innovativer Entsorgungsstrategien liefern, und das Wissen über das langfristige Verhalten von *An* bei der Entsorgung in tiefen geologischen Endlagern erweitern.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Arbeitspaket 1: Synthese und Charakterisierung fester Phasen mit *An*(IV) und Surrogaten
In diesem AP für FZJ, werden Synthesestrategien für An(IV)-dotierte Monazite und UO₂. Daher werden verschiedene Synthesetechniken wie Co-Präzipitation, Festkörper- und Sol-Gel-Synthese für die Herstellung von An(IV)-dotierten Monazit- und UO₂-Pulvern sowie Einkristalle verwendet. Ein besonderer Schwerpunkt wird auf das Wachstum von Einkristallproben gelegt. Bereits vorhandene Monazite, dotierte ZrO₂-Einkristalle und Pyrochlor-Keramiken werden von allen Projektpartnern bereitgestellt und in dieses Arbeitspaket aufgenommen.

Arbeitspaket 2: Bestrahlung mit Ionen und Charakterisierung bestrahlter Proben
wird die Ionenbestrahlung verwendet, um Schäden kontrolliert zu induzieren und um Änderungen der Struktur-Eigenschafts-Beziehungen zu verstehen. Wir werden eine Vielzahl von Ionen, Ionenenergien und Fluenzen verwenden, um zu verstehen, wie z. B. die Korrosionsbeständigkeit eines bestrahlten Materials vom Ordnungsgrad seiner Struktur abhängt. Ein Teil der Experimente wird an der ROBL-Beamline an der ESRF durchgeführt, die für dieses Projekt Strahlzeit bereitstellt. Dieses Arbeitspaket umfasst auch Selbstbestrahlungsexperimente ausgewählter kristalliner Materialien mit Schwerpunkt auf den UO₂-Phasen vom Fluorit-Typ. Hier werden Strahlenschäden durch Alpha-Zerfall von kurzlebigen Radioisotopen (z.B. ²³⁸Pu) verursacht, die in die Kristallstruktur eingebaut werden.

Arbeitspaket 3: Verständnis von Struktur-Eigenschaftsbeziehungen auf atomarer Skala

Langreichweitige Ordnung in den Proben wird durch Röntgenbeugungsmethoden untersucht. Die lokale Struktur um die vierwertigen Fremdionen wird unter Verwendung einer Kombination aus Einkristall- und Pulverröntgenbeugung, Elektronenmikroskopie, Schwingungsspektroskopie, Laser-Lumineszenz-Spektroskopie, Röntgenabsorptionsmethoden und atomistische Simulationen bestimmt werden. Die Charakterisierung wird vor und nach der Bestrahlung Verfahren erfolgen. Um die Auswirkungen von Änderungen des Anionen-Untergitters auf den Einbau dreiwertiger Elemente an UO₂-Gitterstellen zu untersuchen, sollen Neutronenbeugungsmessungen durchgeführt werden. Dazu gehört die Zusammenarbeit mit ANSTO unter Verwendung ihres 20-MW-OPAL-Forschungsreaktors sowie des Hochflussreaktors des ILL. Diese sollen die geplanten Messungen an P21@PETRA III ergänzen. Thermodynamische Größen, die die Bildung von Mischkristallen oder die Clusterung von Defekten oder Fremdionen bestimmen, werden mit modernen Simulationen bestimmt.

Arbeitspaket 4: Kompetenzerhalt, –erweiterung und Nachwuchsförderung

Die teilnehmenden Partner haben umfassende Erfahrung bei der Unterstützung von Nachwuchswissenschaftlern und insbesondere von Wissenschaftlerinnen. Das aktuelle Projekt bietet einzigartige Möglichkeiten, in ein Netzwerk auf dem neuesten Stand der Technik integriert zu werden. Im Rahmen des Projekts werden insbesondere Reisekosten für den erweiterten Studierendenaustausch zwischen den Partnerinstituten zur Verfügung gestellt. Um Wissenschaftler auf internationaler Ebene zu erreichen und die internationale Sichtbarkeit der in diesem Projekt durchgeführten Forschung zu erhöhen, wird eine Sitzung im Rahmen der MRS-Konferenzreihe 2021 vom FZJ-IEK6 organisiert.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1: Verzögerungen aufgrund von Prozessen mit Papierkram. Ln-dotierte UO₂-Nanomaterialproben wurden erfolgreich synthetisiert und am ROBL-Beamline-Projektpartner gemessen. Weitere Fe-, und Mn-dotierte UO₂-Proben wurden synthetisiert, um frühere Cr-dotierte UO₂-Arbeiten zu unterstützen.

AP2: UO₂-Proben für die Ionenbestrahlung bei ANSTO, die je nach Papierkram auf ihre Verschiffung warten, noch weiter. Weitere Ergebnisse aus der Raman-Spektroskopie, die im FZJ-IEK6 für LaPO₄-Monazit-Materialien und feste Lösungen durchgeführt wurde. Weitere Ergebnisse aus Selbstbestrahlungsexperimenten, die bei der JRC, Karlsruhe, mit Am-241-dotierten ZrO₂-Varianten durchgeführt wurden.

AP3: Synchrotron-XRD-Messungen am HZDR-ROBL zur Bewertung nanostrukturierter Ln-dotierter UO₂-Materialien. Weiter XRD-Analyse von Am-dotiertem ZrO₂ durch Dr. Gabriel Murphy bei JRC, Karlsruhe. Am FZJ-IEK6 durchgeführte fortgeschrittene Mikroskopiemessungen an Mn-dotierten UO₂-Materialien.

AP4: Dr. Gabriel Murphy (FZJ-IEK6) wurde zur Teilnahme am ROBL-Workshop für BM-20-Nutzer an der ESRF in Dresden eingeladen und auch den AcE-Methoden-Workshop und die internationale Goldschmidt-Konferenz besuchte. Dr. Julien Marquardt besuchte das FZJ-IEK6 und arbeitete an Raman-Spektroskopie-Messungen von Monazit-Materialien sowie an der Herstellung von Fe,V-dotiertem UO₂-Material.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1: Cr-dotierte UO₂-Einkristalle wurden weiter synthetisiert und sollen für HAXPES-Messungen an die Universität Upsala, Schweden, geschickt werden. Fe,V-dotierte UO₂-Kristalle sollen synthetisiert und am ROBL mittels XANES gemessen werden, was für Anfang Januar 2024 geplant ist. Laufende Messungen von Am-241-dotierten ZrO₂-Proben bei der GFS in Karlsruhe werden fortgesetzt.

AP2: Voraussichtlicher Abschluss der Ionenbestrahlung von UO₂-Materialien bei ANSTO und Rücksendung dieser Materialien an das FZJ-IEK6 zur Messung und Analyse. Weitere laufende Ergebnisse von JRC, Karlsruhe, zur Selbstbestrahlung von Am-241 sind zu verarbeiten.

AP3: HAXPES-Messungen, die an der Universität Upsala an Cr-dotierten UO₂-Einkristallen durchgeführt werden sollen. XANES measurements planned for ROBL January 2024. Laufende Messungen mit Am-241-dotierten ZrO₂-Proben laufen weiter. Weitere Messungen an UO₂-verwandten Einkristallen am FZJ-IEK6 und auch mit GUF am ESRF. Weitere XRD-Hochdruckmessungen mit HZDR-ROBL.

AP4: Dr. Gabriel L. Murphy wird gegen Ende 2023 an der Helmholtz-Führungsakademie teilnehmen. Teilnahme von Dr. Murphy an der Konferenz "Scientific Basis for Nuclear Waste Management" in Köln, Deutschland, wo die Ergebnisse des AcE in einer speziellen "AcE"-Sitzung vorgestellt werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Publikationen:

G. L. Murphy, R. Gericke, S. a Gilson, E. Bazarkina, A. Rossberg, P. Kaden, R. Thümmeler, M. Klinkenberg, M. Henkes, P. Kegler, V. Svitlyk, J. Marquardt, T. Lender, C. Hennig, K. Kvashnina, N. Huittinen. Deconvoluting Cr states in Cr-doped UO₂ nuclear fuels via bulk and single crystal spectroscopic studies. *Nat. Commun.* 14, 2455, **2023**.

J. Poonosamy, A. Kaspor, S. Rudin, **G. L. Murphy**, D. Bosbach and G. Deissmann, The Use of Microfluidic Platforms with Raman Spectroscopy for Investigating the. *Minerals* 13, 636, **2023**.

G. L. Murphy, P. Kegler, E. V. Alekseev, Advances and perspectives of actinide chemistry from ex situ high pressure and high temperature chemical studies. *Dalton Trans.*, 51 (19), 7401-7415, **2022**.

K. T. Lu, Y. Zhang, T. Wei, **G. L. Murphy**, A. Bhuiyan, N. Scales, R. Zheng, LnUO₄ based glass-ceramic composites as waste forms for the immobilization of lanthanide-bearing uranium wastes. *J. Am. Ceram. Soc.* 105 (12), 7697-7709, **2022**.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen, Temp- lergaben 55, 52062 Aachen	Förderkennzeichen: 02 NUK 060D
Vorhabensbezeichnung: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endla- gerrelevante Festphasen (AcE) Teilprojekt D: RWTH-GHI	
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlegende FuE–Arbeiten in der nuklearen Sicherheits– und Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt, im Rahmen des 7. Energieforschungsprogramms „Innovationen für die Energiewende“	
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2021 bis 31.12.2023	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023
Gesamtkosten des Vorhabens: 290.472,00 EUR	Projektleiter: Dr. Thorsten Tonnesen

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das Projekt AcE setzt sich zum Ziel, den Einbau und die Immobilisierung von Actiniden (An) in kristallinen, endlagerrelevanten Festphasen auf atomarer Ebene zu verstehen. Die wesentlichen Ziele des Vorhabens AcE sind, (i) die Entwicklung von Synthesestrategien für An(IV)-dotierten Festphasen (ii) die Beschreibung der strukturellen und physikalischen Eigenschaften der An-dotierten Materialien mit kombinierten atomistischen und experimentellen Ansätzen und (iii) die Beschreibung des Verhaltens von An-dotierten Festphasen nach Bestrahlung, z.B. die Langzeit-Beständigkeit, das Auflösungsverhalten, die mechanische Stabilität und das Gesamtpotential zur Aufnahme von An in der Matrix. Diese Ziele sollen einen Beitrag zur Bewertung innovativer Entsorgungsstrategien liefern, und das Wissen über das langfristige Verhalten von An bei der Entsorgung in tiefen geologischen Endlagern erweitern.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Arbeitspaket 1: Synthese und Charakterisierung fester Phasen mit An(IV) und Surrogaten

Arbeitspaket 2: Bestrahlung mit Ionen und Charakterisierung bestrahlter Proben

Arbeitspaket 3: Verständnis von Struktur–Eigenschaftsbeziehungen auf atomarer Skala

Arbeitspaket 4: Kompetenzerhalt, –erweiterung und Nachwuchsförderung

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Anschluss an die Bestrahlungsersuche mit Gold-Ionen wurden zahlreiche Proben mittels Rasterelektronenmikroskop untersucht. Zur Charakterisierung der strahlungsinduzierten Schädigung wurden die abgeschirmten unbeschädigten Teile einer Probe mit den bestrahlten Seiten verglichen. Teilweise wiesen die untersuchten nicht bestrahlten Keramik eine erhöhte Porosität und zahlreiche Defekte auf. Dadurch konnte an diesen Proben die strahlungsinduzierte Schädigung nicht zweifelsfrei festgestellt werden.

Yttrium stabilisiertes Zirkonoxid (GHI) und Proben der Mischungsreihe $\text{Ce}(\text{Y}/\text{Gd})\text{ZrO}_2$ (HZDR) weisen selbst bei der höchsten Strahlungsdichte kaum bis gar keine erkennbare Schädigung der Mikrostruktur auf. Der Übergang zwischen bestrahlter und nichtbestrahlter Seite ist nur bei geringen Beschleunigungsspannungen zuerkennen. Dies deutet drauf hin, dass lediglich ein sehr dünner Teil der Randzone durch die Bestrahlung verändert wurde.

Bestrahlte Monazite LaPO_4 und $(\text{La}/\text{Ce})\text{PO}_4$ weisen hingegen eine deutliche Schädigung auf. Bei geringen Strahlungsleistungen kommt es zu einer Volumenzunahme, wodurch der Übergang zwischen bestrahlter und unbestrahlter Seite deutlich hervortritt. Höhere Vergrößerungen zeigen, dass sich nanoskalige Partikel mit feinen Porenkanälen auf der Oberfläche bilden. Bei höheren Strahlungsleistungen nimmt die Schädigung deutlich zu. Das Anschwellen der Körner ist stärker ausgeprägt. Teilweise brechen ganze Kröner aus der Oberfläche heraus. Dies geschieht vermutlich durch die Volumenzunahme und daraus resultierenden Spannungen, da sich die Körner nicht frei ausdehnen können. Die sehr feinkörnigen Oberflächen nahen Bereiche weisen vermehrt Risse auf und platzen teilweise ganz ab. Trotz der Schädigung wirkt die Oberfläche sehr weich. Dies ist sehr ungewöhnlich, da Keramiken spröde sind und daher scharfe bruchkanten aufweisen. Teilweise scheint die Oberfläche plastisch verformt. In der Literatur wird von „Temperaturspikes“ berichtet, welche aus dem hohen Energieübertragung der Gold-Ionen resultieren. Dies könnte zu zeitlich und lokal sehr begrenzte Schmelzphasenbildung führen und die scheinbar plastisch verformten Bereiche erklären.

Es wurden weitere Dilatometermessungen mit dem ZrO_2 und mit LaPO_4 zur Bestimmung des Sinterverhaltens durchgeführt. Außerdem wurden die Versuche zum Kornwachstum fortgeführt. Eine Erhöhung der Temperatur und Haltezeit von 1450°C für 2 h auf 1600°C für 20 h, führte zu einem signifikanten Anstieg der Korngröße von ca. $2\text{-}4\ \mu\text{m}$ auf ca. $5\text{-}40\ \mu\text{m}$. Das Kornwachstum ist trotz dieser Steigerung vergleichsweise gering. Vermutlich schränken die verteilten Proben die Korngrenzenmobilität ein und führen damit zu einem eher langsamen Kornwachstum. Die erhöhte Sintertemperatur und Dauer begünstigt vor allem das Wachstum einzelner Körner, welche einen negativen Einfluss auf die mechanischen Eigenschaften haben.

4. Geplante Weiterarbeiten

Es sind weitere Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen zur Charakterisierung der Materialschädigung geplant.

Der entwickelte Prozess zur Herstellung von Keramiken soll auf kommerzielle Zirkon Pulver übertragen und dafür optimiert werden. Dabei soll vor allem eine homogene und möglichst defektfreie Makrostruktur und somit eine genauere Untersuchung der Materialschädigung ermöglicht werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Goethe Universität Frankfurt, Institut für Geowissenschaften Altenhöferallee 1, 60438 Frankfurt am Main		Förderkennzeichen: 02 NUK 060E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt AcE: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen, Teilprojekt E		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2021 bis 30.06.2024	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 444.523,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Winkler	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Verbundvorhaben AcE hat die folgenden grundlegenden Ziele:

- Einbau und Immobilisierung vierwertiger Actiniden (An^{4+}) in kristalline Phasen
- Verständnis des Verhaltens von An^{4+} -dotierten Festphasen nach Bestrahlung

Der Einbau von Radionukliden in kristalline Festphasen ist potentiell eine effiziente Möglichkeit zur Immobilisierung von Radionuklide in zukünftigen Endlagern für radioaktive Abfälle. Insbesondere bei der Immobilisierung bestimmter Abfallströme, die Transurane wie Np^{4+} , Am^{3+} , Cm^{3+} oder Plutonium ($Pu^{3+,4+}$) enthalten, kann der Einbau der radioaktiven Atome in kristalline Festphasen im Vergleich zu Glasmatrixen, die weniger resistent gegen Auslaugung und Zerfall sind, von Vorteil sein.

Die Zielsetzung der Arbeiten im Teilprojekt der Goethe Universität Frankfurt ist das Verständnis von Struktur–Eigenschaft–Beziehungen der potentiellen Wirtsmaterialien und Modellsystemen. Schwerpunkt liegt dabei auf der Bestrahlung von Einkristallen und Keramiken mit Gold Ionen sowie der Untersuchung der hervorgerufenen Strahlenschäden. Anschließend sollen die gewonnenen Erkenntnisse in atomistische Modellrechnungen einfließen und zum besseren Verständnis der thermodynamischen Größen, insbesondere der Mischkristalle führen.

Das Projekt wird im Rahmen eines Verbundvorhabens mit dem HZDR-IRE, FZJ-IEK6, RHTW-IFK und RHTW-GHI durchgeführt.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Die Arbeiten der GUF-IFG im Rahmen von AcE gliedert sich in folgende Arbeitspakete:

- AP1: Synthese und Charakterisierung fester Phasen mit $An(IV)$ und Surrogaten
- AP2: Bestrahlung mit Ionen und Charakterisierung bestrahlter Proben
- AP3: Verständnis von Struktur-Eigenschaftbeziehungen auf atomarer Skala
- AP4: Kompetenzerhalt, -erweiterung und Nachwuchsförderung

Die Verbundprojektpartner HZDR, RWTH, FZJ liefern im Rahmen der Förderung Beiträge zu den Arbeitspaketen AP1 und AP2.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Durchführung von Einkristall-XRD Experimenten und Raman-Spektroskopie an *Ln*-Monazit Referenzproben.
 Synthese von dotierten UO_2 Einkristallen und Pulvern in Kooperation mit dem Forschungszentrum Jülich.
 Hochauflösende Pulver-XRD Experimente an mit Übergangsmetallen dotierten UO_2 Proben (ROBL@ESRF).
- AP2: Untersuchungen zur strukturellen Veränderung verursacht durch die Bestrahlung an La-Monazit Einkristallen (ROBL@ESRF).
 Mit dem neu in Betrieb genommenen Goniometer (ROBL@ESRF) wurden XRD-Experimente im streifenden Einfall durchgeführt, um eine Strukturuntersuchung von bestrahlten Surrogaten in Abhängigkeit der Ioneneindringtiefe durchzuführen.
 In-situ Experimente zu den Ladungszuständen von Cer während der Phasentransformation von Rhabdophan zu Monazite in Kooperation mit der RWTH (ROBL@ESRF).
 Die bestrahlten LaPO_4 -Keramiken wurden durch die Verwendung einer Ar-Ionen-Mühle zu Anschliffen verarbeitet und anschließend Raman-spektroskopisch untersucht.
 Untersuchung der Ionen-induzierten Schädigung in Abhängigkeit von der Eindringtiefe an LaPO_4 - Keramik-Anschliffen mit bildgebenden Verfahren (SEM, Lichtmikroskop).
 Hochaufgelöste 3D Raman Abbildungen von bestrahlten *Ln*-Monazit Keramiken und Pulverpellets in Kooperation mit dem Forschungszentrum Jülich.
- AP4: Forschungsaufenthalt am Forschungszentrum Jülich; nasschemische Synthese von dotierten UO_2 Pulverproben.
 Methoden-Workshop veranstaltet vom AcE Verbundprojekt am Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1: Synthese von $\text{La}_2(\text{Ca,U})_x\text{Zr}_{2-x}\text{O}_7$ Pyrochlor Pulverproben zur praktischen Ermittlung der Löslichkeit basierend auf thermodynamischen Berechnungen in Kooperation mit dem Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf.
 Durchführung von Einkristall-XRD Experimenten, Raman-Spektroskopie und Messung physikalischer Eigenschaften an unbestrahlten Zirkon und *Ln*-Monazit Referenzproben.
 Messung physikalischer Eigenschaften wie spezifischer Widerstand und Wärmekapazität an Zirkon Einkristallen.
- AP2: Messungen zur Kristallinität und strukturellen Veränderung durch die Bestrahlung mittels μ -fokus Röntgendiffraktion (P02.2@DESY).
 Raman-Spektroskopie an LaPO_4 Einkristallen, Keramiken und Pulverpellets in Kooperation mit den Projektpartnern.
 Untersuchung der Oberfläche mit bildgebenden Verfahren (SEM, AFM, Lichtmikroskopie) zum möglichen Anschwellen durch die Bestrahlung.
- AP4: Forschungsaufenthalt am Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf; Hydrothermalsynthese von Pyrochlor Pulverproben.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Murphy, G. L., Gericke, R., Gilson, S., Bazarkina, E. F., Rossberg, A., Kaden, P., ... & Huittingen, N. (2023). Deconvoluting Cr states in Cr-doped UO_2 nuclear fuels via bulk and single crystal spectroscopic studies. *Nature Communications*, 14(1), 2455.

Zuwendungsempfänger: HZDR, Inst. f. Ressourcenökologie, Abt. Reaktiver Transport	Förderkennzeichen: 02 NUK 066A
Vorhabenbezeichnung: Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklidentfernung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt A	
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Entsorgung: Förderkonzept 2021-2025, Nukleare Sicherheitsforschung: Förderkonzept Grundlagenforschung Energie 2020+	
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2021 bis 31.08.2024	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023
Gesamtkosten des Vorhabens: 590.756,00 EUR	Projektleiter: Cornelius Fischer, Johannes Raff

1 Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

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

2 Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Der Zuwendungsempfänger koordiniert das Vorhaben und betreut die Kooperation mit dem EWN Entsorgungswerk für Nuklearanlagen GmbH, Betriebsteil Rheinsberg. Mehrere inhaltliche und organisatorische Abstimmungen zwischen den Projektpartnern sowie Präsentationen und Diskussionen der Informationen zum Probenmaterial erfolgten in Video-besprechungen und bi-/ multilateral bei Projektpartnern.

Im Berichtszeitraum wurden in der Abteilung Reaktiver Transport Untersuchungen zur Reaktivität von positronenemittierenden Tracern durchgeführt. Der Tracer F-18 wurde sowohl in

künstlichen Sedimentschüttungen mit und ohne Calcitkornanteil als auch in natürlichem Material (calcizementierter Sandstein) als reaktiver Tracer erprobt. In diesen Modellsystemen wurde die Tauglichkeit von Br-76 als konservativer Tracer für calcithaltige Materialien nachgewiesen. Methoden zur Auswertung der Positronenemissionstomographie (PET)-Datensätze, mit Fokus auf die orts aufgelöste Auswertung und Quantifizierung der Reaktivität, wurden entwickelt. Insbesondere wurden Untersuchungen von Durchbruchkurven durchgeführt, um reaktive und nichtreaktive Anteile des Tracersignals erfolgreich unterscheiden zu können. Die im Projekt zu untersuchenden Bodenmaterialien wurden mittels Computertomographie (CT) bzgl. des Porenraums charakterisiert, hier erfolgten Vergleiche zu CT-Untersuchungen (Projektpartner FSU Jena, Angew. Geologie) bzgl. der Korngrößenverteilungen.

In Zusammenarbeit mit der Abteilung Biogeochemie (HZDR) begannen die Vorbereitungen zu Versuchen zur Untersuchung der Fließfeldveränderung durch Wurzelwachstum sowie zur Bioassoziation mittels PET-Analytik. Dazu wurden die angefertigten Durchflusszellen mit Glasperlschüttungen befüllt und anschließend bepflanzt. Optimale Wachstumsbedingungen und -zeiträume für eine möglichst gleichmäßige, der Analytik angemessene Durchwurzelung wurden ermittelt.

In der Abteilung Biogeochemie wurde die Pflanzenkultivierung in einer Glovebox etabliert, um radioaktive Experimente durchführen zu können. Ein erster Bioassoziationsversuch wurde mit Eu-152 in der Glovebox analog der inaktiven Experimente durchgeführt. Des Weiteren wurden mit der radioaktiv exponierten Pflanze autoradiographische Aufnahmen gemacht und mit Hilfe von in Kooperation mit der Abt. Reaktiver Transport hergestellten Kalibrierstandards eine quantitative Auswertung vorgenommen. Weiterhin wurde eine Methode zur Xylemsaft-Gewinnung aus Sandhafer-Pflanzen getestet und optimiert sowie der erhaltene Pflanzensaft mittels ICP-MS und HPLC charakterisiert. Durch Aufnahme von Referenz-Chromatogrammen und Spiking der Xylemsäfte wurde die Komposition dessen im Detail untersucht. Mittels Eu-TRLFS wurde die Metallspeziation in kontaminiertem Quarzsand in Abhängigkeit verschiedener Parameter untersucht und nach ersten Auswertungen mittels Paralleler Faktoranalyse der zeitaufgelösten Datensätze jeweils zwei verschiedene Metallspezies in Sickerwasser und Boden identifiziert.

4. Geplante Weiterarbeiten

In der Abteilung Reaktiver Transport werden PET-Analysen an durchwurzelttem Material durchgeführt. Dafür werden zunächst Referenztomogramme für den Transport durch ungestörtes Bodenmaterial aufgenommen, mit welchen anschließend die Fließfelder in durchwurzelttem Material verglichen werden. Zusätzlich zu diesen nicht-reaktiven Fließversuchen sollen die neuen PET-Tracer Co-55 sowie Sr-83 als Analoga für Co-60 und Sr-90 erprobt und eingesetzt werden, um deren Interaktionen mit dem Bodenmaterial sowie auch die Bioassoziation in ausgewählte Pflanzen zu charakterisieren.

In der Abteilung Biogeochemie werden radioaktive Versuche mit Eu-152 fortgeführt und die Methode der Autoradiographie genutzt, um Einblick in die zeitabhängige Verteilung der Radioaktivität in der Pflanze zu gewinnen. Weiterführende Studien zur Xylemsaftgewinnung in Abhängigkeit der Tageszeit und chromatographische Analysen zur eindeutigen Identifizierung der Transportform des Europiums in Pflanzensaft werden folgen. Erste Versuche zur Gewinnung und Analytik von Wurzelexsudat von Sandhafer sind ebenfalls geplant. Es werden begonnenen Eu-Mobilitäts-, Eu-Sorptions- und Speziationsexperimente an Bodenkompartimenten in Abhängigkeit verschiedener Parametern fortgeführt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Reaktive Tracer für die Positronen-Emissions-Tomographie an porösen Materialien

Poster: 10. RCA Workshop, 12.-14.06.2023, Dresden, Deutschland

Schöngart, J.; Kulenkampff, J.; Fischer, C.

- Exploring the Eu(III) translocation in hydroponically grown plants

Poster: 10. RCA Workshop, 12.-14.06.2023, Dresden, Deutschland

Klotzsche, M.; Steudtner, R.; Vogel, M.; Drobot, B.

Zuwendungsempfänger: Friedrich-Schiller-Universität Jena (FSU)	Förderkennzeichen: 02 NUK 066B
Vorhabenbezeichnung: Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklidentfernung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt B	
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Entsorgung: Förderkonzept 2021-2025, Nukleare Sicherheitsforschung: Förderkonzept Grundlagenforschung Energie 2020+	
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2021 bis 31.08.2024	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023
Gesamtkosten des Vorhabens: 720.635,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Schäfer

1 Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

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

2 Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

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

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

3 Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP 1: Zur Bestimmung der Mobilität, Bindungsform und Bioverfügbarkeit von RN/SM wurden sequentielle Extraktionen der Substrate und der Feinfraktionen $< 63 \mu\text{m}$ und $63\text{-}125 \mu\text{m}$ durchgeführt, sowie Boden-pH, CNS und Kationenaustauschkapazität bestimmt und unter Einbezug der Ergebnisse der Sedimentpetrographie und Kolloidanalytik ausgewertet. Darauf aufbauend wurde der Transport von Metallen in Hyphen von *Schizophyllum commune* durch Quantifizierung der Aufnahme mittels ICP-MS/OES durchgeführt. Sowohl PAK-haltige als auch RN/SM-kontaminierte Proben der Standorte Rheinsberg und Rossendorf wurden charakterisiert und in Mikrokosmos-Experimenten eingesetzt, um durch *S. commune* Abbau organischer Schadstoffe und Verteilung anorganischer Kontaminanten zu bestimmen. Das assoziierte Mikrobiom wurde für die erste Inkubationszeit zur Analyse entnommen.

AP 2: Bestimmung von Durchbruchkurven mittels IC für Säulenversuchen mit Bromid als konservativem Tracer für verschiedene Geometrien ohne und mit Pilz und begleitende μCT -Messungen zur Erfassung von Transportprozessen im Boden-Wasser-Porenraumgefüge.

AP 3: Erstellen erster 1D Transportmodelle unter Einbezug der in AP1 und AP2 gewonnenen Daten. Planung von Transportexperimenten gekoppelt mit PET-Messungen zusammen mit HZDR-R.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP 1: Untersuchung der Änderung der Bodenorganik und Mobilität von SM durch das Wachstum von *S. commune* mittels LC-OCD-OND, IC und ICP-MS/OES sowie PAK-Analytik nach dem Wachstum. Die μCT -Datenauswertung zur Erfassung der für Reaktionen zur Verfügung stehenden Oberflächen und Volumina wird weitergeführt.

AP 2: Durchführung weiterer Säulenversuchen mit reaktiven Tracern, Nanopartikel (NP) und Radiotracern (PET) mit verschiedenen Ansätzen der Beimengung von *S. commune* und Hyphenexsudaten, welche sowohl die Mobilisierung von RN/SM als auch die anschließende Separation des Pilzes aus der Bodenmatrix unterstützen sollen. Analyse des Chemismus und des Kolloidinventars erhaltener Perkolate mittels ICP-MS/OES und NTA (Nanopartikel-Tracking-Analyse).

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

5. Berichte, Veröffentlichungen

Harpke M, Kothe E. 2023. Biofilm formation in Gram-positives as an answer to combined salt and metal stress. J Basic Microbiol. doi: 10.1002/jobm.202300149. Epub ahead of print.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Leibniz Universität Hannover, Institut für Radioökologie und Strahlenschutz		Förderkennzeichen: 02 NUK 066C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt RENA – Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Entsorgung: Förderkonzept 2021-2025, Nukleare Sicherheitsforschung: Förderkonzept Grundlagenforschung Energie 2020+		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2021 bis 31.08.2024	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 406.742,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Clemens Walther	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

TP 1.1: Die geplante Anlieferung des Bodens des Kernkraftwerks Rheinsberg verzögert sich, weshalb wir in Kontakt mit den Projektpartnern stehen.

TP 1.3: Der Boden des VKTA wurde auf partikuläre Kontaminationen untersucht. Einzelne Partikel konnten nicht gefunden werden. Die Ergebnisse lassen auf eine kontinuierliche, homogene Verteilung (ohne scharfe Maxima) der Kontamination im Boden schließen. Des Weiteren wurden die ersten Schritte der Zeien-Brümmen Trennung zur sequentiellen Extraktion durchgeführt.

TP 2.3: Die Analysen der ersten Pflanzenexperimente in kontaminierten Böden wurde abgeschlossen. Die Transferfaktoren für unbehandelten Boden (direkt aus dem Fass) liegen für Bewuchs durch Luzerne für Cs-137 bei $1,03 \pm 0,12$ und Co-60 bei $0,96 \pm 0,12$. Im Vergleich dazu liegen die Transferfaktoren für auf 2 mm gesiebten Boden für Bewuchs durch Luzerne für Cs-137 bei $0,31 \pm 0,23$ und Co-60 bei $0,24 \pm 0,11$. Die Betonstücke im Boden haben eine große Auswirkung.

TP 2.4: Die Analysen der ersten Pflanzenexperimente mit Pilzen in kontaminierten Böden wurden abgeschlossen. Die Transferfaktoren für auf 2 mm gesiebten Boden liegen für Bewuchs durch Luzerne unter Einfluss einer Pilzmischung für Cs-137 bei $0,31 \pm 0,12$ und Co-60 bei $0,32 \pm 0,10$.

TP 3.2: Für die Anzucht verschiedener Biota in einem Gewächshaus in kontaminierten Böden aus dem Rückbau wurde das IRS mit einbezogen und die Ergebnisse zur Verfügung gestellt.

4. Geplante Weiterarbeiten

TP1.1+TP1.3: Die Anlieferung des Bodens aus dem Kernkraftwerk Rheinsberg soll in der zweiten Jahreshälfte stattfinden. Geplant sind radiometrische Messung des zu erhaltenden Bodens mittels der Gamma-, Beta- und Massenspektrometrie.

TP 1.3: Um den Einfluss des Betons genauer zu bestimmen, werden weitere Leaching Experimente mit Betonstücken durchgeführt. Es ist geplant, eine Speziation der im Boden vorliegenden Radionuklide zu machen.

TP 1.3: Die sequentielle Extraktion wird abgeschlossen und mit den Ergebnissen des inaktiven Vergleichsmaterials, welches die Kooperationspartner der Universität Jena untersuchten, verglichen.

TP 2.3: Weitere kleinskalige Pflanzenexperimente mit veränderten Parametern (längere Wachstumsphasen) werden durchgeführt und anschließend die Boden-Pflanzen-Transferfaktoren bestimmt. Dabei wird monatlich ein Teil der Pflanzen geerntet, sodass eine Zeitabhängigkeit dargestellt werden kann. Zusätzlich wird eine Rhizobox entwickelt und aufgebaut um die Kontaktzone von Wurzel und Boden zu analysieren.

TP 2.4: Es werden weitere kleinskalige Pflanzen- und Pilzexperimenten durchgeführt und anschließend die Boden-Pflanzen-Transferfaktoren bestimmt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: VKTA – Strahlenschutz, Analytik & Entsorgung Rossendorf e. V.		Förderkennzeichen: 02 NUK 066D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklidentfernung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt D		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Entsorgung: Förderkonzept 2021-2025, Nukleare Sicherheitsforschung: Förderkonzept Grundlagenforschung Energie 2020+		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2021 bis 31.08.2024	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 276.520,00 EUR	Projektleiter: Dr. Henry Lösch	

1. Vorhabensziel/ Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum wurden vom VKTA folgende Arbeiten durchgeführt:

AP1: Aktives Probenmaterial aus Rheinsberg, bereitgestellt durch EWN, wurde im ersten Halbjahr 2023 in Rheinsberg in der Faßtrocknungsanlage getrocknet.

AP2: Es wurden Wachstumsexperimente mit den Pilzen *Schizophyllum commune* (SC), *Pleurotus ostreatus* (PO) und *Lentinus tigrinus* (LT) zur Remediation von PAK-belasteten Erdstoffen aus dem Rückbau der RF83 in mit Erdstoff gefüllten Säulen bei 18 und 25 °C durchgeführt. PO durchwächst die gesamte Säule (ca. 6,5 cm); LT wächst ebenfalls erkennbar ein wohingegen bei SC keine Hyphen im Erdstoff erkennbar waren. Alle drei Pilze wurden in Mikrokosmen für 3 und 6 Monate mit PAK-belastetem Erdstoff inkubiert. Eine Enzymaktivität im Erdstoff konnte nach beiden Untersuchungszeiträumen nur für PO detektiert werden. Dennoch wiesen nach 3 Monaten Inkubation alle Mikrokosmen mit Pilzen einen ca. 50% geringeren PAK-Gehalt im Vergleich zur pilzfrienen Referenz auf. Die Analysen für den PAK-Gehalt nach 6 Monaten stehen noch aus.

AP3: Im Gewächshaus für die Upscaling Experimente wurde eine inaktive Testbox mit Vergleichserdstoff aufgestellt. Die für das Projekt ausgewählten Pflanzen (Sandhafer, Öllein, Luzerne, Inkarnatklie, Hornschotenklie) wurden darin als Keimlinge eingepflanzt oder ausgesät. Die automatische Bewässerung für die Pflanzcontainer wurde installiert und die Testbox über Tropfschlauch erfolgreich bewässert. Alle 5 Pflanzenarten sind gewachsen und nach nunmehr ca. 3 Monaten bereit für die Ernte. Die zum Betrieb des Gewächshauses als Überwachungsbereich notwendige Genehmigungsänderung sowie die spezielle Strahlenschutzanweisung, wurden in Kraft gesetzt. Der zur Umsetzung der Strahlenschutzmaßnahmen notwendige Zugangcontainer zum Gewächshaus wurde umgebaut und mit dem nötigen Inventar (u.a. Hand-Fuß-Kleider-Monitor, Oberflächenkontaminationsmonitor) versehen.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1: Aktives Probenmaterial aus Rheinsberg, bereitgestellt durch EWN, soll ab Juli 2023 von Rheinsberg zum VKTA transportiert werden. Hierzu erfolgt die Planung des Transports und die spätere Weitergabe an die anderen Projektpartner.

AP2: Durchführung von Mikrokosmenexperimenten mit PAK-belasteten Erdstoffen und drei Pilzarten zur Verifizierung der bisherigen Ergebnisse. Nach erfolgreicher Verifizierung sind auch Experimente mit zusätzlicher Radionuklidbelastung denkbar.

AP3: Erste Experimente mit 4 radionuklidbelasteten Erdstoffboxen und den genannten Pflanzen, sowie der Sonnenblume zur Verifizierung des Konzepts.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Vortrag: Ex-situ Bioremediation radionuklidbelasteter Erdstoffe aus dem Rückbau kerntechnischer Anlagen - Wie können Pflanzen und Pilze dazu beitragen?; 10. RCA-Workshop, 12.-14.06.2023, Dresden

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e.V., Bautzner Landstrasse 400, 01328 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 072
Vorhabensbezeichnung: NukSiFutur Nachwuchsgruppe TecRad: Wechselwirkung von Technetium mit Mikroorganismen, Metaboliten und an Mineral-Wasser Grenzflächen - Radioökologische Betrachtungen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2022 bis 30.06.2027	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
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 Lösungsschemie 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 für die Entwicklung der Kopplung von Kernspinresonanzspektroskopie und Elektrochemie (NMR-EC) erforderlichen Instrumente wurden kürzlich (07/2023) geliefert.

Die Komplexbildung von Tc^{III}- und Tc^{IV}-Carbonaten wurde in Abhängigkeit von pH-Wert, Carbonat Konzentration und Tc-Konzentration mittels Elektrochemie untersucht. Der Tc^{IV}-Carbonat Komplex ist stabil unabhängig von der Tc-Konzentration. Im Gegenteil, ist Tc^{III}-Carbonat Komplex nur stabil, wenn die Tc Konzentration hoch (>5 mM Tc) ist.

Nach den elektrochemischen Versuchen, wurden die Tc^{III}- und Tc^{IV}- Carbonatkomplexe mittels Kernspinresonanzspektroskopie untersucht. Der Tc^{IV}-Carbonat komplex hat eine Resonanz um 1600 ppm. Der Tc^{III}-Carbonat komplex hat zwei Resonanzen um 1600 ppm und 152 ppm und interpretieren diese als Tc^V und Tc^{III} zugehörig.

AP2:

Das Bakterium *Desulfitobacterium G1-2* (Fe(III)-reduzierendes Bakterium) bildete während seiner Kultivierung zwei Niederschläge. Der schwarze Niederschlag wurde mittels Raman Mikroskopie als eine Mischung aus Pyrit, Siderit und Hämatit identifiziert. Der weiße Niederschlag wurde mittels Raman Mikroskopie und Röntgendiffraktometrie als Vivianit (Fe₃(PO₄)₂·H₂O) identifiziert. Die Oxidation des Vivianites geht mit einer Farbveränderung einher.

AP3:

Vivianit wurde synthetisiert und mittels XRD und Raman-Mikroskopie charakterisiert. Studien zur Löslichkeit von Vivianit wurden in Abhängigkeit vom pH-Wert durchgeführt, erhöhte Löslichkeit liegt bei bei pH < 4 und pH > 10,5. Die Tc-Immobilisierung wurde kinetisch und als Funktion des pH-Werts, des Fest-Flüssig-Verhältnisses und der Ionenstärke untersucht. Es wurde festgestellt, dass die Tc-Immobilisierung mit der Zeit und dem pH-Wert ansteigt und nach 7-10 Tagen und einem pH > 6 ein Maximum erreicht.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1:

- Weiterführende Untersuchungen zur Tc-Carbonat Komplexbildung mittels cyclischer Voltammetrie und rotierender Scheibenelektrode.
- Charakterisierung der gebildeten Komplexe durch paramagnetische Elektronenresonanz und Röntgendiffraktometrie.
- Erste Versuche zur Kopplung der NMR-EC

AP2:

- Kultivierung von *Desulfitobacterium G1-2* im „vereinfachten“ Medium und Identifizierung der gebildeten Mineralien durch Ramanspektroskopie und Röntgendiffraktometrie.
- Identifizierung der während der Oxidation des Vivianites gebildeten Mineralien mittels Ramanspektroskopie und Röntgendiffraktometrie.
- Untersuchung der Löslichkeit von Vivianit in Abhängigkeit des pH-Wertes.
- Untersuchung der Wechselwirkung von biogen-gebildetem Vivianit mit Tc.

AP3:

- Synthese und Charakterisierung von Grüner Rost.
- Untersuchung der Wechselwirkung (und Löslichkeit) von Metaboliten mit Pyrit und Grüner Rost.

5. Berichte, Veröffentlichungen

- Johnstone, E. V., Mayordomo, N. & Mausolf, E. J. "Hybridised production of technetium-99m and technetium-101 with fluorine-18 on a low-energy biomedical cyclotron". *EPJ Tech. Instrum.* **2023**, (10), 1–13.
- Vortrag für KernThemen workshop, 03-04.05.23 in Dresden.
- Vortrag für JuRadChem, 06.06.23 online.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Institut für Radioökologie und Strahlenschutz, Leibniz Universität Hannover		Förderkennzeichen: 02 NUK 075A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt SOLARIS: Spurendetektion und orts aufgelöste Analyse von Radionukliden mittels Laser-Ionisations Massen-Spektrometrie, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Energieforschungsprogramms der Bundesregierung in der nuklearen Sicherheitsforschung und der Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2022 bis 31.08.2025	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 874.612,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Clemens Walther	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

AP 1.1: Charakterisierung der bestehenden Apparatur hinsichtlich Effizienz

AP 1.2: Untersuchung der Anregungszustände der gesputterten Atome

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

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

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

AP 1.6: Auslaugungsmessungen an präparierten Partikeln

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Am IRS wurde der Einfluss der Laserlinienbreite auf die rL-SNMS Messungen untersucht. Hierzu wurde ein YAG-Etalon, welches die Laserlinienbreite reduziert, in die Laser-Cavity eingebaut. Mit dem YAG-Etalon wurde die Isotopenverschiebung eines ersten Anregungsschrittes für Plutonium gemessen. Trotz des nicht-resonanten ^{238}U Signals, konnten diese Messungen für ^{238}Pu durchgeführt werden. Die Linien zeigten unsymmetrische Profile, welche auf die Hyperfeinstruktur zurückzuführen sind. Dieser Einfluss zeigte sich besonders stark bei den Messungen von einer ^{241}Pu Resonanz. Die gemessene Linienbreite von etwa 3 GHz ist auf die Dopplerverbreiterung zurückzuführen, welche durch den Sputterprozess verursacht wird.

Es wurde Röntgenabsorptionsspektroskopie in Form von XANES und XAFS-Messungen an Plutonium Proben am ESRF in Grenoble durchgeführt.

Am IRS wurden Bodenproben aus der Chernobyl Exclusion Zone (CEZ) vorbereitet. Der Fokus dieser Arbeit lag im Finden neuer Kernbrennstofffragmente, sogenannten Hot Particles. Diese sollen für weitere Messungen und Entwicklungen an der rL-SNMS verwendet werden. Die zugehörige Probenaufbereitung, sowie das tatsächliche Extrahieren der Partikel gestaltete sich als sehr zeitintensiv. Ein Grund dafür ist die geringe Konzentration von Partikeln in den vorhandenen Proben.

4. Geplante Weiterarbeiten

In den kommenden Wochen wird die, durch den Sputterprozess verursachte, Dopplerverbreiterung weiter untersucht. An der rL-SNMS werden Messungen mit reduzierter Sputterenergie durchgeführt. Ergänzend werden Untersuchungen an tiefliegenden Anregungszuständen der gesputterten Teilchen untersucht. Ziel ist es, die Elementselektivität durch die Laseranregung zu erhöhen und dadurch die Isobarenunterdrückung von $^{238}\text{U}/^{238}\text{Pu}$ zu verbessern.

Es wurden Hot Particles in Kooperation mit dem Kernforschungszentrum Jülich mithilfe eines fokussierten Ionenstrahls zerschnitten. Es ist geplant an den Schnittkanten dieser Partikel rL-SNMS Messungen durchzuführen. Die Messungen an der Schnittkante ermöglichen einen Einblick in die innere Struktur der Partikel, der für die zerstörungsfreie Methode der rL-SNMS sonst verborgen bleibt.

Weitere röntgenabsorptionsspektroskopische Untersuchungen sind an Hot Particles geplant. Diese Messungen werden an der ROBL-Beamline in Grenoble und der NanoMAX -Beamline in Lund durchgeführt.

Weiterhin wird nach neuen Kernbrennstoffpartikeln gesucht. Hierfür wurde neues Probenmaterial aus der CEZ zur Verfügung gestellt. Das neue Material wird aufbereitet und es wird nach neuen Partikeln gesucht.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Ko-Autorschaft T. Weissenborn, P. Haneann: Multi-element isotopic analysis of hot particles from Chornobyl; DOI:10.1016/j.jhazmat.2023.131338

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Saarstr. 21, 55122 Mainz		Förderkennzeichen: 02 NUK 075B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt SOLARIS: Spurendetektion und orts aufgelöste Analyse von Radionukliden mittels Laser-Ionisations Massenspektrometrie		
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlegende Forschungsarbeiten mit Bezug zur nuklearen Sicherheit insbesondere aus dem Bereich Entsorgungsforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2022 bis 31.08.2025	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 962.385,00 EUR	Projektleiter: Prof. T. Reich	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Sowohl bei der Freigabe und Entsorgung radioaktiv kontaminierter oder aktivierter Reststoffe als auch für die Sicherheitsanalyse eines möglichen Endlagers für radioaktive Abfälle müssen häufig Radionuklide analysiert werden, die mit radiometrischen Methoden schwer zugänglich sind. In vielen Fällen ist eine orts aufgelöste Darstellung im Spurenkonzentrationsbereich erforderlich. Mit der resonant Laser Secondary Neutrals Mass Spectrometry (rL-SNMS) können diese Analysen im Ultraspurenkonzentrationsbereich ($< 10^7$ Atome) durchgeführt werden. Nach methodischer Entwicklung im Bereich der Laser und Massenspektrometrie 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

Die Entwicklungsarbeiten für das neue Lasersystem im Department Chemie (Kernchemie – KCh) der JGU sind abgeschlossen. Die technischen Zeichnungen für die weitabstimmbaren Gitter-Laser wurden am Institut für Physik (IPh) der JGU an die aktuell zur Verfügung stehenden optomechanischen Komponenten adaptiert. Zurzeit werden in der mechanischen Werkstatt zwei entsprechende Laseraufbauten für die rL-SNMS der KCh hergestellt. Die notwendigen Bestellungen von optomechanischen Komponenten wurden getätigt. Leider dauern manche Lieferungen extrem lange, d.h. bis ins Jahr 2024.

In Zusammenarbeit mit dem Kooperationspartner in Hannover wurde der Einfluss einer verringerten Laserlinienbreite auf die Isobarenunterdrückung bei der rL-SNMS untersucht. Hierfür wurde ein weiteres frequenzselektives Element in einen Laserresonator implementiert und der nicht-resonante Beitrag von ^{238}U im resonanten ^{238}Pu -Signal für unterschiedliche Resonanzlinien untersucht. Dies verringerte den Beitrag von ^{238}U im ^{238}Pu -Signal nur geringfügig.

In der KCh wurden TOF-SIMS- und rL-SNMS-Messungen an Zementsteinproben (HCP – hardened cement paste) durchgeführt, die mit $\sim 10^{-8} \text{ M } ^{239}\text{Pu(IV)}$ kontaktiert worden waren. Ziel war es, die Sensitivität von TOF-SIMS und rL-SNMS zu vergleichen. Für eine geringe Flächenbeladung von $\sim 3 \cdot 10^5 \text{ Atomen}/\mu\text{m}^2$ konnte mittels TOF-SIMS ^{239}Pu auf der Oberfläche detektiert werden, was mit rL-SNMS jedoch nicht möglich war. Dies soll mit den im Projekt geplanten spektroskopischen Untersuchungen zu niederenergetisch angeregten Zuständen von Pu verbessert werden.

Zur Untersuchung der Diffusion von Pu in Opalinustongestein (OPA) wurde ein neues, flexibles und einfach skalierbares Setup der Diffusionszelle – unter anderem mit Komponenten aus modernen 3D-Druckverfahren – entwickelt und getestet. Ein erstes Experiment zur Diffusion von $\sim 5 \cdot 10^{-6} \text{ M } ^{239}\text{Pu(IV)}$ in OPA mit OPA-Porenwasser (pH 7,6) als mobile Phase wurde im Mai gestartet und ist zum Zeitpunkt dieses Berichts noch nicht abgeschlossen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Am IPh der JGU wird zur schnellen Umschaltung zwischen verschiedenen Anregungsschemata bzw. nachzuweisenden Elementen/Isotopen die Konstruktion eines weiteren Lasers in Standard-konfiguration überarbeitet und an die neuen optischen Komponenten angepasst. Damit wird anschließend ein dritter Laser für die rL-SNMS in der KCh zur Verfügung stehen. Im kommenden Halbjahr werden alle neu aufgebauten Laser mit den optischen und optomechanischen Komponenten bestückt, anschließend an die rL-SNMS in der KCh adaptiert und inklusive der automatisierten Ansteuerung aufgebaut und in Betrieb genommen.

Bis Jahresende wird das Diffusionsexperiment mit $^{239}\text{Pu(IV)}$ in OPA und die Analyse der Kerne mittels TOF-SIMS und rL-SNMS abgeschlossen sein. Ein vergleichbares Experiment mit Pu(VI) und OPA ist in Vorbereitung und wird in den nächsten Wochen gestartet. Außerdem sind systematische Untersuchungen zur zeitlichen Änderung der Oxidationsstufe von Pu in OPA-Porenwasser mittels CE-ICP-MS und zur Auslaugung von OPA bzw. HCP mit den jeweiligen Porenwässern geplant.

5. Berichte, Veröffentlichungen

N. Kneip, K. Wendt: High-resolution laser spectroscopy on $^{244-248}\text{Cm}$, DPG-Frühjahrstagung, Hannover (Vortrag), März 2023

M. Kaja, M. Urquiza-González, F. Berg, T. Reich, M. Stemmler, D. Studer, F. Weber, K. Wendt: Hyperfine structure and isotope shift in the atomic spectra of neptunium, ARIS-Konferenz, Avignon (Poster), Juni 2023

N. Kneip, K. Wendt: Investigation of the atomic and nuclear structure of $^{244-248}\text{Cm}$, ARIS-Konferenz, Avignon (Poster), Juni 2023

N. Kneip, K. Wendt: Resonance ionization mass spectrometry, Isotope enrichment of rare species and ultra-trace spectroscopy in actinides, Paul Scherrer Institut, Villigen (Vortrag), Juni 2023

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: TU Dresden, FR Chemie und Lebensmittelchemie, Professur für Anorganische Molekülchemie	Förderkennzeichen: 02 NUK 077A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt FENABIUM-II: Untersuchungen zu den Wechselwirkungen von f-Elementen mit biologisch relevanten Strukturmotiven: Ableitung grundlegender Struktur-Wirkprinzipien für eine Mobilisierung in der Umwelt, Teilprojekt A	
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlagenforschung Energie/Nukleare Sicherheitsforschung	
Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2023 bis 31.03.2026	Berichtszeitraum: 01.04.2023 bis 30.06.2023
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.575.453,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Jan J. Weigand

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

- Synthese und Charakterisierung der vorgesehenen Ligandentypen.
- Darstellung und Charakterisierung von Ln- und An-Komplexen sowie von ausgewählten *d*-Elementen wie Fe(III), Zr(IV) und Hf(IV) sowohl im festen Zustand (Kristallstrukturanalyse, Festkörper-NMR) als auch in Lösung (Massenspektrometrie, IR- und Raman-Spektroskopie, UV/Vis- und NMR-spektroskopische Titrations).
- 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

Im Rahmen der Promotionsarbeit von Frau DLC K. Seliverstova wurde begonnen, Caseinmicellen aus der Milch verschiedener Säugetiere (Kuh, Schaf, Ziege, Kamel, Mensch) mittels Ultrazentrifugation zu isolieren und hinsichtlich grundlegender Parameter (Größensmessungen mittels DLS, Rasterelektronenmikroskopie zur Beurteilung der Oberflächenstruktur, NMR in Zusammenarbeit mit der Brunner-Gruppe) zu charakterisieren. Für aus Kuhmilch isolierte Micellen erfolgten erste Versuche zur Herstellung von enzymatisch vernetzten „Micellskeletten“ als Grundlage einer weiteren Entwicklung von biokompatiblen Trägermaterialien für die optimierte Adsorption von f -Elementen.

Nach der Einstellung und Einarbeitung eines Doktoranden (M. Sc. J. Kunigkeit) wurde begonnen, in Zusammenarbeit mit der Henle-Gruppe eine Charakterisierung zunächst der nativen Caseinmicellen mittels ^{31}P NMR-Spektroskopie durchzuführen, welche dann im weiteren Verlauf der Arbeiten gezielt mit f -Elementen (Europium als Analog) beladen werden, um die Eu-Casein-Wechselwirkungen zu verstehen. Außerdem werden derzeit bereits erste Experimente an Phosphoserin als definiertes Modellsystem durchgeführt. Dabei kommen sowohl die Flüssigkeits- als auch Festkörper-NMR-Spektroskopie zum Einsatz, um die Wechselwirkung von Phosphoserin mit Calcium und Europium vergleichend zu untersuchen.

Für die Erstellung des Radioökologie Open Online Moduls (♣ROOM) wurde sowohl die Zeitplanung aufgestellt als auch mit den Kollegen des ZILL (Zentrum für interdisziplinäres Lernen und Lehren) der TU Dresden das strategische Vorgehen abgestimmt. Dabei wurden Unterstützungsmöglichkeiten eruiert und Ansätze zu Gestaltungsmöglichkeiten erörtert.

4. Geplante Weiterarbeiten

- Darstellung und Charakterisierung funktionalisierter Pyranosen sowie erster tripodaler Ligandensysteme
- Spektroskopische Studien der Ligand-Metallion-Wechselwirkungen in Lösung
- Durchführung von Kristallisationsexperimenten zur Gewinnung von Einkristallen der Liganden und relevanter Metallkomplexe
- Titrations- und Präzipitationsexperimente zur Untersuchung der Wechselwirkung von Phosphoserin mit Metallionen (Ca^{2+} , Eu^{3+})
- Isolierung individueller Caseine zur „bottom-up-Herstellung“ artifizierender Caseinmicellen mit definierten Eigenschaften
- NMR-spektroskopische Untersuchungen an Caseinmicellen sowie isolierten Caseinen und kleinen Peptiden mit charakteristischen Caseinsequenzmotiven
- Posttranslationale Funktionalisierung von Caseinen und Caseinmicellen
- Herstellung amyloid-fibrillärer Caseinassoziate und Untersuchungen der Wechselwirkungen mit Metallionen
- ♣ROOM: Ausführliche Analyse zu Gesamtziel des Kurses und der Zielgruppen, Erhebung relevanter externer Faktoren für die Gestaltung, die in Abstimmung mit den Zielgruppen berücksichtigt werden müssen

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine zitierfähigen Publikationen im Berichtszeitraum

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Helmholtz-Zentrum Dresden – Rossendorf, Inst für Ressourcen- ökologie		Förderkennzeichen: 02 NUK 077B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt FENABIUM-II: Untersuchungen zu den Wechselwirkungen von f-Elementen mit biologisch relevanten Strukturmotiven: Ableitung grundlegender Struktur-Wirkprinzipien für eine Mobilisierung in der Umwelt, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlagenforschung Energie 2020+ / Nukleare Sicherheits- und Entsorgungsforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2023 bis 31.03.2026	Berichtszeitraum: 01.04.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 779.944,00 EUR	Projektleiter: PD Dr. Moritz Schmidt	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Verbundprojekt FENABIUM II zielt auf das grundlegende Verständnis der Wechselwirkungen zwischen f-Elementen mit bekannten und in biologischen Systemen häufig vorkommenden Strukturmotiven. Derartige Wechselwirkungen sind von großer Bedeutung für die Einschätzung einer Verbreitung dieser Elemente in Geo- und Biosystemen, insbesondere nach einer unbeabsichtigten Freisetzung. Im Hinblick auf die erhöhten Gesundheitsrisiken infolge ihrer radioaktiven Strahlung und Schwermetalltoxizität ist dabei insbesondere ein Eintrag von Actinoiden (An) in die Nahrungskette von besonderer Relevanz. Im hier konzipierten Verbundprojekt werden entsprechende bioinspirierte Modellverbindungen aufgebaut und die gebildeten f Elementkomplexe strukturell charakterisiert, um ein grundlegendes Verständnis der vorherrschenden Wechselwirkungen zu erlangen. Studien an Modellliganden sollen auf ausgewählte

Aminosäuren übertragen werden, um einen grundlegenden Transfer der Erkenntnisse in biologische Gesamtsysteme zu erlauben. Die hierzu im Mittelpunkt stehende Biomolekülklasse werden Caseine sein, die aus quantitativer Sicht wichtigste Gruppe von Milchproteinen. Die in Caseinen zahlreich vorkommenden Phosphoserinreste sind potenzielle Bindungsstellen für eine Koordination von Metallionen. Ein weiterer wesentlicher Aspekt des Verbundprojektes ist die Ausbildung und Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Arbeitspaket 1:

Nachwuchsförderung

Arbeitspaket 2:

Synthese und Charakterisierung neuer Liganden

Arbeitspaket 3:

Koordinationsuntersuchungen

Arbeitspaket 4:

Bindungsstudien an individuellen Caseinen und Caseinmicellen

Arbeitspaket 5:

Modelling

Arbeitspaket 6:

Zusammenfassung und Bewertung

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Arbeitspaket 1:

Es konnten bislang zwei Doktoranden – Hr. Adrian Näder und Hr. Till Sawallisch – für das Projekt gewonnen werden. Beide haben ihre Arbeiten im Mai bzw. Juni des Jahres begonnen und bereits erste Ergebnisse erzielt. Zudem wurde Hr. Johannes Balas im April als Masterand im Projekt angestellt. Eine Fertigstellung und Verteidigung der Arbeit ist für Oktober vorgesehen. Im Anschluss soll Hr. Balas die letzte unbesetzte Doktorandenstelle im Projekt übernehmen.

Erste Schritte zur Planung des ROOM Moduls wurden auf dem ersten Projekttreffen in die Wege geleitet.

Arbeitspaket 2:

Es wurde ein reiner Stickstoffdonorligand aus der Klasse der Amidinate, das Diisopropylbenzamidinat ($i\text{Pr}_2\text{BA}$), synthetisiert und mit NMR-Spektroskopie charakterisiert.

Arbeitspaket 3:

Auf Basis des $i\text{Pr}_2\text{BA}$ -Liganden konnten die Ce(IV)- sowie Th(IV)-Komplexe in 3:1 Stöchiometrie, $[\text{MCl}(i\text{Pr}_2\text{BA})_3]$ (M=Ce, Th), synthetisiert und durch NMR-Spektroskopie charakterisiert werden. Für den Th(IV)-Komplex wurde mit Halogen-Pseudohalogen austauschreaktionen des Chloro- vs. Azido-Liganden begonnen ($[\text{ThN}_3(i\text{Pr}_2\text{BA})_3]$), um deren elektronischen Einfluss auf die NMR-Signallagen des *N*-Donorliganden zu untersuchen

Als weiteres System wurden die Komplexe des *N,S*-Donorliganden Pyridin-2-thiolat mit den tetravalenten Actiniden (An) Th-Pu untersucht. Dazu wurden unterschiedlichen Stöchiometrien, sowie die Variation mit und ohne koordinierende Lösungsmittel durchgeführt. Erhalten wurden Komplexe der Form $[\text{An}(\text{PyS})_4(\text{THF})]$, $[\text{An}(\text{PyS})_4]$ und $\text{K}[\text{An}(\text{PyS})_5]$, die in Lösung mittels NMR-Spektroskopie und Cyclovoltammetrie untersucht wurden. Feststoffe wurden mit Einkristall-Röntgendiffraktometrie, ATR-IR-Spektroskopie, XAS und Elementaranalyse charakterisiert, und damit sowohl der vierwertige Oxidationszustand der Actinide, wie auch die Komplexstöchiometrie bestätigt. Experimentelle Ergebnisse wurden mit quantenchemischen Methoden verglichen und eine höhere Kovalenz der An–S- im Vergleich zur An–N-Bindung gefunden.

Arbeitspaket 4:

Keine Beiträge von HZDR.

Arbeitspaket 5:

Während der ersten Phase des Projekts „FENABIUM II“ konnten grundlegende Struktur- und Bindungsanalysen für isostrukturelle An(III)- und Ln(III)-Komplexe mit biologisch inspirierten Amidinat-Liganden der Form $[\text{Ln}^{\text{III}}/\text{An}^{\text{III}}(i\text{Pr}_2\text{BA})_3]$ (BA = Benzenamidinat) durchgeführt werden. Die Rechenschritte involvierten u.a. Geometrieoptimierungen, Frequenzanalysen, topologische Analysen der Elektronendichte sowie Populationsanalysen von natürlichen Atomorbitalen. Letztere beiden Gebiete dienen dabei vorrangig der Ergründung des kovalenten Charakters der Metall-Ligand-Bindung. Die Planung dieser Rechnungen und Auswahl der Systeme erfolgte in Abstimmung mit experimentellen Arbeiten innerhalb der Arbeitsgruppe. Bisherige Vergleiche theoretischer und experimenteller Werte zeigen eine gute Übereinstimmung. Weiterhin erfolgten erste Multireferenzrechnungen. Diese dienen der Ableitung von *Pseudo Contact Shift*-Feldern aus *g*-Tensoren und elektronischen Spindichten. Die ersten Resultate wurden dabei für U(III) Benzamidinate erhalten. Diese Ergebnisse helfen dabei, paramagnetische Verschiebungen von experimentellen ^1H -NMR-Spektren besser zu verstehen.

Arbeitspaket 6:

Das erste Projekttreffen („kick off“ Meeting) hat am 29. Juni 2023 an der TU Dresden stattgefunden.

Die Ergebnisse von Herrn Balas sollen bis Ende September ausgewertet und in Form einer Masterarbeit zusammengefasst werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

Arbeitspaket 1:

Hr. Balas Doktorarbeit soll zum 1. November beginnen. Ein organisatorisches Treffen für ROOM ist mit Vertretern aller Partner für den Herbst geplant.

Arbeitspaket 2:

Zunächst keine Arbeiten am HZDR vorgesehen.

Arbeitspaket 3:

Die Halogenaustausch-Untersuchungen der $[\text{AnCl}(\text{Pr}_2\text{BA})_3]$ sollen nun auf F, Br und I erweitert werden. Zur besseren Vergleichbarkeit sollen außerdem andere Amidinat-Liganden mit Cyclohexyl-, Methyl- oder tert-Butyl-Substituenten auf ihre Komplexbildungseigenschaften gegenüber Th(IV) sowie dreiwertiger Lanthanide getestet und zunächst v.a. mittels NMR und SC-XRD untersucht werden. Erfolgreiche Komplexierungsreaktionen mit Th(IV) sollen schließlich auf U sowie auf die Transurane Np und Pu übertragen werden.

Arbeitspaket 4:

Zunächst keine Arbeiten am HZDR vorgesehen.

Arbeitspaket 5:

Die oben beschriebenen Arbeiten werden fortgeführt. Dabei werden auch neue Liganden untersucht. Besonderes Augenmerk wird in der nächsten Phase auf die Multireferenzrechnungen gelegt, besonders der Abgleich mit Ergebnissen der EPR Spektroskopie. Ein neues Thema wird die Berechnung von Reduktionspotentialen für An(III)/An(IV)/An(V) in nichtwässrigen Lösungsmitteln. Dabei werden zunächst DFT Berechnungen zum Einsatz kommen. Die Ergebnisse sollen wiederum direkt mit experimentellen Resultaten verglichen werden um eine geeignete Prozedur für solche Berechnungen zu entwickeln.

Arbeitspaket 6:

Das zweite Projekttreffen wird im Herbst 2023 am HZDR stattfinden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Vorträge:

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

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

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universität Leipzig, Ritterstr. 26, 04109 Leipzig		Förderkennzeichen: 02 NUK 077C	
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt FENABIUM-II: Untersuchungen zu den Wechselwirkungen von f-Elementen mit biologisch relevanten Strukturmotiven: Ableitung grundlegender Struktur-Wirkprinzipien für eine Mobilisierung in der Umwelt, Teilprojekt C			
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung			
Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2023 bis 31.03.2026		Berichtszeitraum: 01.04.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 517.053,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. B. Kersting	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Die zentrale Fragestellung des Forschungsverbundes ist das tiefgreifende Verständnis der Wechselwirkungen zwischen f-Elementen und in biologischen Systemen häufig vorkommenden Strukturmotiven (hier natürlich vorkommende Casein-Proteinen). 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 beinhalteten die Synthese der Liganden und ausgewählter 4f und 5f-Element-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 und 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

In den ersten Monaten wurden folgende Arbeiten (zu AP1, AP2) durchgeführt:

AP1: Mit den Vorbereitungen zur Organisation und Durchführung der Springschool 2024 (als ein Element der Nachwuchsförderung) wurde begonnen. Mit der Rekrutierung von Studenten für studentische Arbeiten und wissenschaftliche Hilfskräfte wurde begonnen.

AP2:- Literaturrecherche zur Aktualisierung des Punktes „Stand der Forschung“, sowie Einarbeitung in die relevanten Themengebiete

- Auffindung geeigneter Amid-Kupplungssequenzen für die Synthese der anvisierten Liganden und Modellschubstanzen
- Bestellung benötigter Chemikalien

4. Geplante Weiterarbeiten

Herr M.Sc. Lennart Günzel und Herr M.Sc. Josef Taut arbeiten seit dem 1. April 2023 auf dem FENABIUMII-Projekt. In den nächsten 6 Monaten sollen durch zwei Kupplungs-Strategien (Click-Chemie, Amid-Kupplung) neue Calixarenliganden synthetisiert und charakterisiert werden. Ab dem 01.09.23 nimmt Herr B.Sc. André Busching im Anschluss an seine Masterarbeit seine Arbeit am Projekt auf.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Die bisher erhaltenen Ergebnisse wurden auf dem Kickoff-Meeting am 30.6.23 an der TU Dresden berichtet (Teilnehmer: Prof. Dr. B. Kersting, Dr. M. Börner, M.Sc. Lennart Günzel, M.Sc. Josef Taut, B.Sc. André Busching).

Es sei noch erwähnt, dass wir aus dem Vorgängerprojekt FENABIUMI eine zusätzliche Publikation vorweisen können:

Probing a Hydrogen- π Interaction Involving a Trapped Water Molecule in the Solid State, E. Bartalucci, A. A. Malär, A. Mehnert, J. B. Kleine Büning, L. Günzel, M. Icker, M. Börner, C. Wiebeler, S. Grimme, B. Kersting, T. Wiegand, *Angew. Chem.* **2023**, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/anie.202217725>

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universität zu Köln		Förderkennzeichen: 02 NUK 080A	
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt 99MoBest: Produktion und Prozessierung ⁹⁹ Mo basierter Radiodiagnostika ohne spaltbares Material durch Beschleuniger-getriebene Neutronenquellen, Teilprojekt A			
Zuordnung zum FuE-Programm: NUK-BMBF			
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.02.2026		Berichtszeitraum: 01.03.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 504.516,00 EUR		Projektleiter: Prof. Bernd Neumaier	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

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

AP1.1.1 Verfahrensentwicklung

AP1.1.2 Upscaling des Verfahrens

AP1.2.0 Herstellung von [^{99m}Tc]TcO₄⁻ für die medizinische Anwendung

AP1.2.1 Entwicklung des Verfahrens

AP1.2.2 Upscaling des Verfahrens

AP1.2.3 Batch-Experimente mit vor Ort hergestellten Tracern

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum wurden die zugehörigen Doktorandenstellen besetzt. Die Stelleninhaber werden Ihre Arbeiten zum 1.7.2023 bzw. 1.9.2023 aufnehmen. Dementsprechend sind alle Arbeitspakete bisher unbearbeitet.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Arbeiten in AP 1.1.0 und AP 1.2.0 werden zum 1.7. begonnen. Insbesondere wird eine Literaturrecherche zu $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Trennverfahren durchgeführt, eine Zusammenfassung erstellt und auf dieser Grundlage erste Trennungen durchgeführt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Im Berichtszeitraum keine Berichte oder Veröffentlichungen

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: FH Aachen University of Applied Sciences		Förderkennzeichen: 02 NUK 080B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt 99MoBest : Produktion und Prozessierung ⁹⁹ Mo basierter Radiodiagnostika ohne spaltbares Material durch Beschleuniger-getriebene Neutronenquellen, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: NUK, BMBF		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.03.2026	Berichtszeitraum: 01.03.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 585.884,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Christoph Langer	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

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

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

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Im Teilprojekt-1 (Leitung: Prof. Dr. C. Langer) soll das Target, welches zur Herstellung des Neutronenflusses benötigt wird, entwickelt und zu Teilen auch schon getestet werden. Zunächst werden dabei detaillierte Simulationen (in MCNP und in einem vergleichenden Code) des Targets und der Reaktionen durchgeführt. Besonders relevant sind bestimmte Betriebsparameter wie Temperatur, Kühlung, Beständigkeit, Neutronenschäden und generell Neutronenausbeute. Es stellt sich im Besonderen die Aufgabe, wie die sehr hohe dauerhaft benötigte Leistung auf dem Target gehalten werden kann, ohne dieses zu zerstören oder das Neutronenfeld zu verändern. Im nächsten Schritt bedarf es der Entwicklung einer Target-Moderator-Reflektor Einheit, um das Neutronenfeld primär im epithermischen-thermischen Bereich ins Gleichgewicht zu bringen; auch dies soll zunächst mit detaillierten Simulationen erfolgen. Im nächsten Schritt sollen Prototypen des Targets und des Systems gebaut werden. Dazu soll es dezidierte Strahlzeitperioden geben. Hierbei wird dann auch Mo bestrahlt werden, um die Methode, zumindest bei geringeren Strahlströmen, zu testen. Dies geschieht in Kombination mit dem TP-2.

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- Simulationen zur Produktion von ^{99}Mo im Neutronenfeld erfolgreich etabliert
- Erste vorläufige Ergebnisse zum Neutronenfeld; Parameter wurden bestimmt, die das Neutronenfeld beeinflussen
- Festlegung einer Experimentkampagne in den Laboren der FH Aachen zu Aktivierungsmessungen zur Validierung von PHITS/MCNP

4. Geplante Weiterarbeiten

- Finden und Einstellung eines Doktoranden/einer Doktorandin im Teilprojekt 2
- Erste Vernetzung der Doktoranden untereinander
- Aktivierungsmessungen in den Laboren der FH Aachen an Neutronenquellen
- Erweiterung der Simulationen auf höhere Strahlströme
- Aus diesen Ergebnissen werden die Eingangsparameter für das Teilprojekt 2 bestimmt
- Literatursuche und Bestimmung der erforderlichen Software für die Berechnungen im Teilprojekt 2, je nach Ergebnissen aus Teilprojekt 1

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Leibniz Universität Hannover Institut für Radioökologie und Strahlenschutz		Förderkennzeichen: 02 NUK 080C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt 99MoBest: Produktion und Prozessierung 99Mo basierter Radiodiagnostika ohne spaltbares Material durch Beschleuniger-getriebene Neutronenquellen, Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Entsorgung: Förderkonzept 2021-2025, Nukleare Sicherheitsforschung: Förderkonzept Grundlagenforschung Energie 2020+		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.02.2026	Berichtszeitraum: 01.03.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 304.996,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Clemens Walther	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Nuklearmedizinische Diagnostik wird täglich in den Krankenhäusern und Diagnosepraxen weltweit

regelmäßig durchgeführt. Ein unverzichtbares Produkt ist hier das Radionuklid ^{99}Mo . Die Erzeugung und Zurverfügungstellung von ^{99}Mo 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 ^{99}Mo 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 ^{99}Mo basierter Radiodiagnostika, sowie deren Prozessierung und Verwendung in der klinischen Nutzung.
- Ermittlung der für das neue Verfahren zur ^{99}Mo 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 Codes 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

TP 1.1: Es wurde ein Rechner für die Modellierungsberechnungen erstellt und eingerichtet. Erste Berechnung von Simulationsdaten als Leistungstest des Computersystems wurde durchgeführt.

Es wurde eine virtuelle Maschine zur Arbeit auf einem alternativen, sekundären Betriebssystem erstellt und eingerichtet.

4. Geplante Weiterarbeiten

TP 1.1: Es soll ein Vergleich der Möglichkeiten verschiedener Simulationscodes erstellt werden. Insbesondere werden dort FLUKA und MCNP miteinander verglichen. Ebenfalls sollen die Möglichkeiten von SCALE abgeschätzt werden, welches ein Modul zur Berechnung von Strahlungsabschirmung enthält und ggfs. Ergänzend zu den anderen Codes genutzt werden kann. Zur besseren Abschätzung der Möglichkeiten der jeweiligen Codes ist allerdings eine weitere Einarbeitung in diese notwendig.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine

2.3 Strahlenforschung

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Labor für Strahlenbiologie & Experimentelle Radioonkologie Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf		Förderkennzeichen: 02 NUK032
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt DSB-Rep: DNA-Doppelstrangbruchreparatur in Tumoren: Mechanismen und Targets		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2014 bis 30.06.2023	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 2.100.891,60 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Rothkamm	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

DNA-Doppelstrangbrüche (DSB) sind nach ionisierender Bestrahlung die wichtigsten DNA-Schäden. Zellen verfügen daher über ein komplexes Netzwerk, diese Schäden zu erkennen und erfolgreich zu reparieren. Bezüglich dieses Netzwerkes zeigen Tumorzellen im Vergleich zu Normalzellen deutliche Abweichungen. Dies betrifft die Initiierung, die Regulierung als auch die Effektivität der verschiedenen Reparaturwege. Diese Abweichungen in der DSB-Reparatur bieten die außerordentliche Chance, neue Zielstrukturen für eine spezifische Inaktivierung von Tumorzellen zu etablieren. Das primäre Ziel dieses Forschungsvorhabens ist es daher, diese tumorspezifischen Veränderungen der DSB-Reparatur zu erfassen und die dafür verantwortlichen molekularen Mechanismen aufzuklären. Darauf aufbauend sollen neue Targets für eine zielgerichtete Inaktivierung von Tumoren identifiziert werden, um damit langfristig höhere Heilungsraten für Tumorpatienten zu erreichen.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

- **AP1: Alternatives Endjoining.** Mittels funktioneller Tests (Reparaturplasmide; Nachweis von Reparaturfoci) soll die Regulation der DSB-Reparatur und vor allem die Bedeutung des alternativen Endjoinings primär in Prostatatumoren untersucht und Ansätze zur zielgerichteten Therapie basierend auf dem „Synthetic Lethality“-Konzept entwickelt werden.
- **AP2: Homologe Rekombination (HR) und Replikation,** ihre Interaktion und die Bedeutung der in vielen Brusttumoren eingeschränkten HR-Funktion als Ansatz für die selektive Tumordinaktivierung sollen mittels Biomarkern und funktionellen Assays untersucht werden.
- **AP3: EGFR und ERK-Signalwege** beeinflussen die zelluläre Strahlenreaktion und DSB-Reparaturwege in vielen Tumoren. Hier sollen die zu Grunde liegenden Mechanismen erforscht und Möglichkeiten der tumorspezifischen Strahlensensibilisierung in Kopf-Hals-Tumoren und Glioblastomen erforscht werden.
- **AP4: HPV-Infektion.** Es sollen die bei HPV-assoziierten Kopf-Hals-Tumoren beobachteten Störungen der DNA-Schadensantwort näher charakterisiert und darauf aufbauend Biomarker zur Stratifizierung sowie Ansätze für angepasste Behandlungsstrategien entwickelt werden.
- **AP5: Lehre in Strahlenbiologie & Experimenteller Radioonkologie.** Lehrinhalte in Bachelor-, Master- und Medizinstudiengängen sollen auf vielfältige Weise mit aktuellen Forschungsfragen aus Medizin und Naturwissenschaften verknüpft werden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- **AP1:** Ein Manuskript zur Validierung der Rolle von RAP80 bei der Kontrolle der Resektion vs. Protektion von DSB-Bruchenden wurde vorbereitet. Ein Manuskript zu patientenabgeleiteten DNA-Reparaturdefizienten Prostatakarzinommodellen wurde in *Molecular Oncology* publiziert (Elsesy et al. 2023).
- **AP2:** Ein Übersichtsartikel zum Zusammenhang zwischen DNA-Reparatur, Replikationsstress und immunogener zytosolischer DNA in strahlenresistenten Brustkrebsstammzellen wurde bei *Cancers* publiziert (Hintelmann et al. 2023).
- **AP3:** Ein Manuskript zur zielgerichteten Radiosensitivierung von EGFRvIII-positiven Glioblastomzellen mittels Wee1-Inhibitor-vermittelter Aufhebung des G2-Phase-Zellzykluskontrollpunkts wurde in *Radiation Oncology* veröffentlicht (Cetin et al. 2023). Ein Manuskript zur Bedeutung von B7-H3 und B7-H4 als prognostisch relevante Marker bei Kopf-Hals-Tumoren wurde im *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* veröffentlicht (Borgmann et al. 2023). Zudem wurde ein Manuskript über aberrante Src-Familie-Signaltransduktionswege beim HNSCC in der Zeitschrift *Head & Neck* publiziert (Vu et al. 2023).
- **AP4:** Ein Manuskript zur selektiven zielgerichteten Radiosensitivierung von HPV-negativen HNSCC wurde in *Clinical and Translational Radiation Oncology* publiziert (Oetting et al, 2023).
- **AP5:** Die fortlaufende Aktualisierung und Vernetzung strahlenbiologischer Lehrinhalte in medizinischen und naturwissenschaftlichen Studiengängen wurde abgeschlossen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Auswertung und Veröffentlichung der noch verbleibenden Datensätze

5. Berichte / Veröffentlichungen

- Borgmann M, Oetting A, Meyer F, Möckelmann N, Droste C, von Bargen CM, Möller-Koop C, Witt M, Borgmann K, Rothkamm K, Betz C, Münscher A, Clauditz TS, Rieckmann T (2023). The prognostic impact of B7-H3 and B7-H4 in head and neck squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* **149**:3383-3393, doi: 10.1007/s00432-022-04244-2.
- Cetin MH, Rieckmann T, Hoffer K, Riepen B, Christiansen S, Gatzemeier F, Feyerabend S, Schoof M, Schüller U, Petersen C, Mynarek M, Rothkamm K, Kriegs M, Struve N (2023). G2 checkpoint targeting via Wee1 inhibition radiosensitizes EGFRvIII-positive glioblastoma cells. *Radiat Oncol* **18**:19, doi: 10.1186/s13014-023-02210-x.
- Elsesy ME, Oh-Hohenhorst SJ, Oing C, Eckhardt A, Burdak-Rothkamm S, Alawi M, Müller C, Schüller U, Maurer T, von Amsberg G, Petersen C, Rothkamm K, Mansour WY (2023). Preclinical patient-derived modelling of castration-resistant prostate cancer facilitates individualized assessment of homologous recombination repair deficient disease. *Mol Oncol* **17**:1129-1147, doi: 10.1002/1878-0261.13382.
- Hintelmann K, Petersen C, Borgmann K (2023). Radiotherapeutic Strategies to Overcome Resistance of Breast Cancer Brain Metastases by Considering Immunogenic Aspects of Cancer Stem Cells. *Cancers* **15**:211, doi.org/10.3390/cancers15010211.
- Oetting A, Christiansen S, Gatzemeier F, Köcher S, Bußmann L, Böttcher A, Stölzel K, Hoffmann AS, Struve N, Kriegs M, Petersen C, Betz C, Rothkamm K, Zech HB, Rieckmann T (2023). Impaired DNA double-strand break repair and effective radiosensitization of HPV-negative HNSCC cell lines through combined inhibition of PARP and Wee1. *Clin Transl Radiat Oncol* **41**:100630, doi: 10.1016/j.ctro.2023.100630.
- Vu AT, Akingunsade L, Hoffer K, Petersen C, Betz CS, Rothkamm K, Rieckmann T, Bussmann L, Kriegs M (2023). Src family kinase (SFK) targeting in head and neck tumor cells using SU6656, PP2 and dasatinib. *Head Neck* **45**:147-155, doi: 10.1002/hed.27216.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Helmholtz-Zentrum München		Förderkennzeichen: 02 NUK 047A
Vorhabensbezeichnung: Zielstrukturen der individuellen Strahlenempfindlichkeit: Translation systembiologischer Netzwerke (ZiSStrans)		
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlegende FuE-Arbeiten in der nuklearen Sicherheits- und Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt.		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2017 bis 28.02.2023	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 28.02.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 953.537,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Horst Zitzelsberger	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Im Rahmen des Verbundprojekts ZiSStrans sollen molekulare Zielstrukturen und Signalnetzwerke identifiziert werden, die eine Modulation der zellulären Strahlenantwort in Tumorgewebe von Kopf-Hals-Tumoren erlauben, ohne die Normalgewebstoxizität zu erhöhen. Ausgehend von den im Vorgängerprojekt ZiSS identifizierten Signalnetzwerken der Strahlenantwort werden Zellkultur- und Tiermodelle zur Charakterisierung der Signalwege, zur systembiologischen Modellierung der Netzwerke und zur Validierung identifizierter Netzwerkpräsentanten eingesetzt. Die gewonnenen Hypothesen werden in translationalen Studien an Tumor- und Normalgewebeproben von Patientenkollektiven untersucht, die durch klinische Endpunkte hinsichtlich der Strahlenempfindlichkeit charakterisiert sind.

Dabei soll der wissenschaftliche Austausch und Nachwuchs gefördert werden und zudem die zukunftsweisende Systembiologie in die Strahlenforschung integriert werden.

Das Verbundprojekt besteht aus den sechs Projektpartnern: Abteilung Strahlenzytogenetik, Helmholtz Zentrum München (HGMU; Koordination), Bundesamt für Strahlenschutz (BfS), Institut für Pathologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin (CUB), Institut für Zellbiologie, Universitätsklinikum Essen (IFZ), Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Ludwig-Maximilian-Universität München (LMU), Klinik für Strahlenheilkunde Freiburg, Universitätsklinikum Freiburg (UKF)

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Das Verbundprojekt ist in vier Arbeitspakete (APs) unterteilt, die von den sechs Projektpartnern (HGMU, BfS, CUB, IFZ, LMU und UKF) gemeinsam bearbeitet werden:

AP1: Netzwerkanalyse und Systemmodellierung

AP2: Funktionelle Charakterisierung und präklinische Validierung von Strahlenantwort-relevanten Netzwerken

AP3: Translationale Validierung von Netzwerken und Markern in Patientengewebe

AP4: Nachwuchsförderung, Training und Interdisziplinärer Austausch

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1: Netzwerkanalyse und Systemmodellierung

AP 1.1: Identifizierung zentraler Netzwerkmodule der Strahlenantwort

Der zeitaufgelöste Transkriptomdatensatz (8 Zeitpunkte nach 0/8 Gy Bestrahlung) von Mundschleimhaut-Keratinocytenzellen zweier gesunder Spender und von zwei Kopf-Hals-Tumor-Zelllinienklonen (Cal33) wurde hinsichtlich der differentiellen Strahlenantwort in Zellen mit unterschiedlicher Strahlensensitivität untersucht. Dabei wurden zahlreiche Kandidatengene, deren Produkte sich potentiell für eine Strahlensensitivierung des Tumorgewebes bei gleichzeitiger Schonung des Normalgewebes eignen, identifiziert. Die Ergebnisse wurden in Tabellen und Abbildungen zusammengefasst und in ein Manuskript für eine Publikation eingearbeitet. Des Weiteren wurden die Ergebnisse für die Dissertationsschrift von Frau Sarah Mwiberi verwendet.

AP2: Funktionelle Charakterisierung und präklinische Validierung von Strahlenantwort-relevanten Netzwerken

AP 2.1: Funktionelle Analyse der Wirkung von Repräsentanten der untersuchten Netzwerke auf die Strahlensensitivität von Tumorzellen *in vitro*

Mit den Projektpartnern (BfS, IFZ, LMU, CUB) wurden die Analysen der vorliegenden Daten zur molekularen und funktionellen Charakterisierung des HNSCC-Zelllinien Panels (n=11) und den *in vivo* Tumorproben weitergeführt und am HMGU in einen Manuskript Entwurf eingefügt. Dabei wurden die Daten der ‚Whole Exome‘ Sequenzierung hinsichtlich Mutationen, genomischer Kopienzahl und Subklonalität untersucht und mit Transkriptom Analysen verknüpft, um molekulare Unterschiede in der Strahlensensitivität der Zelllinien zu charakterisieren. Zur Integration mit Daten zur Strahlenempfindlichkeit wurden umfassende Analysen zur Koloniebildungsfähigkeit nach Bestrahlung der Zelllinien vom Projektpartner LMU verwendet.

AP3: Translationale Validierung von Netzwerken und Markern in Patientengewebe

AP 3.1: Retrospektive Validierung von Netzwerken und Repräsentanten in Tumorgewebe

Von der Pathologie des UKF wurde paraffineingebettetes Patientenmaterial von Tumor (T)-, Normal- (N) und Rezidivgewebe (R) von insgesamt n=34 HNSCC Patienten zur Verfügung gestellt (davon n=32 T/N-Paare und n=7 T/N/R-Paare). Von allen Proben wurden RNA-Sequenzierungen durchgeführt und die resultierenden Daten präprozessiert und einer Qualitätsanalyse unterzogen. Die Auswertung der Transkriptomdaten hinsichtlich einer Korrelation mit der therapeutischen Strahlenantwort wird derzeit durchgeführt.

Für die LMU-Kollektive 2008-2013 und 2013-16 adjuvant radio(chemo)therapierter HNSCC Patienten wurden die RNA-seq Datensätze dem BMBF Projekt METABOLIST für die Analyse metabolischer Pathways zur Verfügung gestellt.

Vom UKF wurden Mundschleimhaut-Keratinocytenzellen von weiteren n=26 Patienten (96 h nach 0/6 Gy Bestrahlung) ans HMGU zur RNA Sequenzierung weitergeleitet. Nach Durchführung der RNA Sequenzierung wurden die Daten bezüglich Qualität kontrolliert, gefiltert und in ersten Datenanalysen verwendet. Untersuchungen zur Korrelation der Transkriptomdaten mit der klinischen Strahlenreaktion ‚Mukositis‘ werden derzeit durchgeführt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die geplante Weiterarbeit folgt dem Arbeitsprogramm.

5. Berichte, Veröffentlichungen

- Integration of p16/HPV DNA Status with a 24-miRNA-defined Molecular Phenotype Improves Clinically Relevant Stratification of Head and Neck Cancer Patients: J Hess, K Unger, P Weber, ..., K Lauber, ..., M Henke, H Zitzelsberger, C. Belka (2022). *Cancers* 14(15):3745. doi: 10.3390/cancers14153745.
- DeepClassPathway: Molecular pathway aware classification using explainable deep learning: ..., J Hess, ..., K Lauber, ..., H Zitzelsberger, C Belka, K Unger (2022). *European Journal of Cancer* 176:41-49. doi: 10.1016/j.ejca.2022.08.033.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der LMU München		Förderkennzeichen: 02 NUK 47C	
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ZiSStrans: „Zielstrukturen der individuellen Strahlenempfindlichkeit: Translation systembiologischer Netzwerke“			
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlegende FuE-Arbeiten in der nuklearen Sicherheits- und Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt			
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2017 bis 31.05.2023		Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 31.05.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 769.572,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Kirsten Lauber	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Im Rahmen des Verbundprojekts ZiSStrans sollen molekulare Zielstrukturen und Signalnetzwerke identifiziert werden, die eine Modulation der zellulären Strahlenantwort in Tumorgewebe von Kopf-Hals-Tumoren erlauben, ohne die Normalgewebstoxizität zu erhöhen. Ausgehend von den im Vorgängerprojekt ZISS identifizierten Signalnetzwerken der Strahlenantwort werden Zellkultur- und Tiermodelle zur Charakterisierung der Signalwege, zur systembiologischen Modellierung der Netzwerke und zur Validierung identifizierter Netzwerkpräsentanten eingesetzt. Die gewonnenen Hypothesen werden in translationalen Studien an Tumor- und Normalgewebeproben von Patientenkollektiven untersucht, die durch klinische Endpunkte hinsichtlich der Strahlenempfindlichkeit charakterisiert sind.

Dabei soll der wissenschaftliche Austausch und Nachwuchs gefördert werden und zudem die zukunftsweisende Systembiologie in die Strahlenforschung integriert werden.

Das Verbundprojekt besteht aus den sechs Projektpartnern: Abteilung Strahlenzytogenetik, Helmholtz Zentrum München (HGMU; Koordination), Bundesamt für Strahlenschutz (BfS), Institut für Pathologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin (CUB), Institut für Zellbiologie, Universitätsklinikum Essen (IFZ), Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Ludwig-Maximilian-Universität München (LMU), Klinik für Strahlenheilkunde Freiburg, Universitätsklinikum Freiburg (UKF)

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Das Verbundprojekt ist in vier Arbeitspakete (APs) unterteilt, die von den sechs Projektpartnern (HMGU, BfS, CUB, IFZ, LMU und UKF) gemeinsam bearbeitet werden:

AP1: Netzwerkanalyse und Systemmodellierung

AP2: Funktionelle Charakterisierung und präklinische Validierung von Strahlenantwort-relevanten Netzwerken

AP3: Translationale Validierung von Netzwerken und Markern in Patientengewebe

AP4: Nachwuchsförderung, Training und Interdisziplinärer Austausch

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im vorliegenden Bericht werden Arbeiten des Projektpartners LMU zu AP1-4 dargestellt.

Die Arbeiten zu Radioresistenz und Tumorerheterogenität wurden erfolgreich weiterentwickelt und sind im Wesentlichen abgeschlossen:

Aus der Integration der Radioresistenzdaten verschiedener Cal33-Zellklone mit RNA-Seq-Daten wurden mehrere Kandidaten der DNA-Schadensreparatur für molekular zielgerichtete Radiosensibilisierungsstrategien identifiziert. Die funktionellen In-vitro-Charakterisierungen dieser Kandidaten wurden fortgesetzt. Die Experimente zu den Effekten von Inhibitorkandidat 1 zeigten keine signifikante Beeinträchtigung des Replikationsgabelverhaltens. In Kooperation mit dem Partner CUB wurden die erst kürzlich publizierten Heterogenitäts-Patterns verschiedener Tumorentitäten nach Kinker et al. (Nature Genetics 2020, 52(11):1208) und Gavish et al. (Nature 2023, 618(7965):598) in den HNSCC-Parentallinien und den Subklonen (in scRNA-Seq und Bulk-RNA-Seq-Datensätzen) untersucht. Die Ergebnisse der Cal33-Linie bestätigten, dass die beschriebenen intratumoralen Heterogenitätsmuster von HPV-negativen HNSCC-Tumoren in dieser Zelllinie vorhanden sind, und dass diese Heterogenität in den isolierten Subklonen repräsentativ abgebildet wird. Allerdings waren die meisten der beschriebenen Heterogenitätsmuster nicht mit der Radioresistenz assoziiert. In diesem Zusammenhang scheinen andere zellbiologische Mechanismen (wie oben beschrieben die DNA-Schadensreparatur, sowie EGFR-Signaling und Interferon-Signaling) eine größere Rolle zu spielen. Diese Ergebnisse werden aktuell in eine publizierbare Form gebracht. Die Submission ist bis Ende des Jahres geplant.

Die experimentellen Arbeiten zu den Einflussgrößen des Limiting Dilution Assays (in Analogie zu Brix et al. Nature Protocols 2021, 16(11):4963) wurden weitergeführt und abgeschlossen. Eine erste Manuskript-Version liegt allen beteiligten Koautor*innen aktuell zur Korrektur vor. Die Submission ist in 2023-Q3 geplant.

Schnittstellen zum METABOLiST-Verbund (02NUK061) wurden in folgenden Punkten identifiziert und werden aktuell in Kooperation mit den METABOLiST-Partnern bearbeitet:

- Methoden zur Analyse von klonogenem Wachstum in vitro
- CD44v-Transkript-Isoformen und ihr Einfluss auf ROS-Metabolismus und Radioresistenz
- Einfluss von Metformin auf Metabolismus, strahlungsinduzierte Seneszenz und Radioresistenz
- Charakterisierung des Metabolismus-assoziierten Radioresistenz-Phänotyps aus HNSCC-Patienten-Explant-Kulturen

Sonstiges:

Die abschließende Videokonferenz des Verbunds fand am 31.03.2023 statt. Für den Partner LMU nahmen Dr. Radostin Galabov (PostDoc) und Prof. Dr. Kirsten Lauber (Projektleiterin) teil. Der Abschlussbericht wird bis 31.10.2023 verfasst.

4. Geplante Weiterarbeiten

Alle noch ausstehenden Veröffentlichungen werden aktuell finalisiert und sollen in 2023-Q4 eingereicht werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Kongressbeiträge

Analyse des klonogenen Überlebens durch Limiting Dilution Assays in 2D-, 3D- und Suspensionskulturformat

Brix N, Gehr K, Samaga D, Danko B, Shouman M, Beyer G, Alnatsha A, Mayerle J, Belka C, Zitzelsberger H, Lauber K

DEGRO Jahrestagung 2023 in Kassel

Posterpreisauszeichnung

Publikationen

Systematic in vitro analysis of therapy resistance in glioblastoma cell lines by integration of clonogenic survival data with multi-level molecular data

Schnöller LE, Piehlmaier D, Weber P, Brix N, Fleischmann DF, Nieto AE, Selmansberger M, Heider T, Hess J, Niyazi M, Belka C, Lauber K, Unger K*, Orth M*

Radiat Oncol 2023, 18(1):51. doi: 10.1186/s13014-023-02241-4.

Nachwuchsförderung und Kompetenzerhalt

Der über das Projekt finanzierte wissenschaftliche PostDoc Dr. rer. nat. Michael Orth hat zum 01.06.2023 die Leitung des strahlenbiologischen Labors am Universitätsklinikum Tübingen übernommen (in entfristeter Position). Im Sinne der angestrebten langfristigen Nachwuchsförderung und des Kompetenz- und Standorterhalts in der Strahlenforschung ist dies ein nennenswerter Erfolg. Die Finanzierung des Projekts 02NUK047C hat hierzu einen essenziellen Beitrag geleistet.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universitätsklinikum Essen, Institut für Zellbiologie (IFZ), Virchowstr. 173, 45122 Essen		Förderkennzeichen: 02 NUK 047D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ZiSStrans: „Zielstrukturen der individuellen Strahlenempfindlichkeit: Translation systembiologischer Netzwerke“		
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlegende FuE-Arbeiten in der nuklearen Sicherheits- und Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt: Strahlenfor- schung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2017 bis 28.02.2023	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 861.553,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Verena Jendrossek	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Im Rahmen des Verbundprojekts ZiSStrans sollen molekulare Zielstrukturen und Signalnetzwerke identifiziert werden, die eine Modulation der zellulären Strahlenantwort in Tumorgewebe von Kopf-Hals-Tumoren erlauben, ohne die Normalgewebstoxizität zu erhöhen. Ausgehend von den im Vorgängerprojekt ZiSS identifizierten Signalnetzwerken der Strahlenantwort werden Zellkultur- und Tiermodelle zur Charakterisierung der Signalwege, zur systembiologischen Modellierung der Netzwerke und zur Validierung identifizierter Netzwerkpräsentanten eingesetzt. Die gewonnenen Hypothesen werden in translationalen Studien an Tumor- und Normalgewebeproben von Patientenkollektiven untersucht, die durch klinische Endpunkte hinsichtlich der Strahlenempfindlichkeit charakterisiert sind.

Dabei soll der wissenschaftliche Austausch und Nachwuchs gefördert werden und zudem die zukunftsweisende Systembiologie in die Strahlenforschung integriert werden.

Das Verbundprojekt besteht aus den sechs Projektpartnern: Abteilung Strahlenzytogenetik, Helmholtz Zentrum München (HMGU; Koordination), Bundesamt für Strahlenschutz (BfS), Institut für Pathologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin (CUB), Institut für Zellbiologie, Universitätsklinikum Essen (IFZ), Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Ludwig-Maximilian-Universität München (LMU), Klinik für Strahlenheilkunde Freiburg, Universitätsklinikum Freiburg (UKF).

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Das Projekt ist Teilprojekt eines Verbundes dessen 4 Arbeitspakete von 6 Projektpartnern in München (BfS, LMU, HMGU), Berlin (CUB), Essen (IFZ) und Freiburg (UKF) gemeinsam bearbeitet werden.

AP1: Netzwerkanalyse und Systemmodellierung

AP2: HNSCC-Tumormodelle und Normalgewebsmodelle zur funktionellen Charakterisierung und präklinischen Validierung von Strahlenantwort-relevanten Netzwerken

AP3: Translationale Validierung von Netzwerken und Markern in Patientengewebe

AP4: Nachwuchsförderung, Training und Interdisziplinärer Austausch

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Arbeiten des IFZ in AP1-4:

AP1: Die Eingrenzung und Validierung potentieller Kandidaten aus der zeitabhängigen Analyse muriner Lungengewebsproben (Transkriptom) nach Thoraxbestrahlung wurde gemäß des Arbeitsprogramms abgeschlossen. Eine detaillierte funktionelle Validierung weiterer ausgewählter Kandidaten, sowie identifizierter regulatorischer Netzwerkrepräsentanten wird Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

AP2: Die Analysen zu potentiellen protektiven Wirkungen des zweiten Immunmodulators auf strahleninduzierte Normalgewebsveränderungen wurden weiterhin gemäß Arbeitsprogramm nachgearbeitet und durch letzte Experimente komplettiert. Die entsprechenden Auswertungen wurden überwiegend abgeschlossen und werden für ein entsprechendes Manuskript aufbereitet.

AP3: Die Daten der retrospektiven Speichelprobe (historisches und ZISStrans-Kollektiv) wurden in Zusammenarbeit mit Partner HMGU statistisch aufbereitet und Kandidaten eines potentiell prädiktiven Musters für Normalgewebsveränderungen identifiziert/validiert. Ein Manuskript wird derzeit vorbereitet. Die erhaltenen Zytokin-Profile von Zellkulturüberständen aus den *ex vivo* Experimenten an kultivierten Patienten-Keratinozyten (UKF) wurden vom CUB-Partner bereitgestellt; d.h. die praktischen Arbeiten hierzu sind (ebenfalls) abgeschlossen. Eine Auswertung der erhaltenen Daten sowie die Zusammenfassung zur möglichen Publikation wird in enger Zusammenarbeit mit dem BfS und den anderen beteiligten Projektpartnern erfolgen. Die Arbeiten zu den von den Partnern BFS/HMGU erhaltenen Patientenproben (Analyse der Immunzellzusammensetzung im peripheren Blut wurden) mittels Multicolor-Durchflußzytometrie werden derzeit finalisiert. Eine Auswertung der Daten, sowie eine Integration in bereits erhobene Befunde, sowie deren Publikation ist zeitnah geplant.

AP4: Die Bachelor-Kandidatin (Zehra Sevindik) hat erfolgreich die experimentellen Arbeiten zu ihrer BSc-Arbeit abgeschlossen. Im Mai 2023 schloss die naturwissenschaftliche Doktorandin Lena Gockeln ihre Arbeit „Neuropilin-1 als therapeutisches Multi-Target bei strahlungsinduzierter Lungenfibrose“ erfolgreich mit *summa cum laude* ab. Sie wurde im Anschluss in die Medical Scientist Akademie der Universitätsmedizin Essen (UMESCiA) aufgenommen, und kann so für zunächst weitere zwei Jahre in der Strahlenforschung gehalten werden. Herr Dr. Florian Wirsdörfer konnte mit Ablauf des Projektes zum 1.3.23 im IFZ für den Bereich Strahlenforschung entfristet werden; die Arbeiten im Projekt werden in seine Habilitation einfließen (geplant 2024). Am 15.03.23 fand eine Telefonkonferenz aller Projektpartner zur Abstimmung der noch geplanten Publikationen und des Abschlussberichtes statt; für den Partner IFZ Essen nahmen V. Jendrossek, D. Klein am Meeting teil.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Arbeiten gemäß der Planung sind jetzt bestmöglich abgeschlossen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Veröffentlichungen

Guberina N, Wirsdörfer F, Stuschke M, Jendrossek V. Combined radiation- and immune checkpoint-inhibitor-induced pneumonitis - The challenge to predict and detect overlapping immune-related adverse effects from evolving laboratory biomarkers and clinical imaging. *Neoplasia*. 2023 May;39:100892.

Poster/ Vorträge

- Wirsdörfer et al., "The role of Neuropilin-1 as therapeutic target in radiation-induced lung fibrosis", 16th International Wolfsberg Meeting on Molecular Radiation Biology/Oncology, Norway, 17-19.6. 23 (Proffered paper Talk)

Jendrossek V " Biological aspects of the radiation response: Immune changes in response to radiotherapy"; BIOME Radiation Sciences Graduate school, April 2023 (Vortrag)

- Gockeln et al., "Therapeutic targeting of neuropilin-1 mitigates the contribution of M2-polarized macrophages to radiation-induced lung fibrosis", EACR 2023 Congress: Innovative Cancer Science, Italy Torino June 12-15, 2023 (Poster Presentation mit Travel Award)

- Jendrossek V " Biologische Aspekte der Strahlentherapie des Lungenkarzinoms"; Jahrestagung DEGRO Kassel 22-24.6.23 (Vortrag)

Zuwendungsempfänger: GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH Planckstraße 1, 64291 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 050A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt GREWIS-alpha: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender alpha-Strahlung, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2017 bis 31.07.2023	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 3.335.237,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Fournier	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Aufbauend auf die im GREWIS-Projekt erzielten Ergebnisse soll die Langzeitwirkung von Radonexposition näher untersucht werden, anknüpfend an die Notwendigkeit der Aufklärung biologischer Mechanismen im Niedrigdosis-Bereich, um fundierte Erkenntnisse zur therapeutischen Anwendung zu erarbeiten und die Unsicherheiten in der Einschätzung der Wirkung von niedrigen Dosen insbesondere von α -Strahlung zu reduzieren. Die Radonkammer und die im GREWIS-Projekt etablierten Methoden der physikalischen und biologischen Dosimetrie sollen verwendet werden, um die Aktivitätskonzentrationen in der Lunge von exponierten Mäusen und in einem einfachen Lungenmodell zu quantifizieren, und dabei zwischen Radon und Folgeprodukten zu unterscheiden, sowie eine Dosis abzuschätzen. In einem biologischen Lungenmodell sollen Zelltypen mit besonderem Risiko für bleibende genetische Schäden identifiziert werden. In Arbeiten des GREWIS-Projektes wurde in Fettgewebe (*ex vivo*) eine Akkumulation von Radon beobachtet, sowie in der ersten Radon-Patientenstudie eine immunmodulierende und entzündungshemmende Wirkung, die sich auch auf Faktoren des Fettgewebes erstreckt. Die Antwort von Fettzellen auf Exposition mit α -Teilchen- bzw. Radon, sowie der Zusammenhang zu den beobachteten Veränderungen von Immun-, Gelenk- und Knochenzellen soll in weiteren Patientenstudien sowie durch *ex vivo* Untersuchung von Patientenmaterial und *in vitro* aufgeklärt werden.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

AP1: Radon-Diffusion/ Löslichkeit und Aerosole

- Radonkammer, Service Strahlenschutz
- Dosisdeposition von Radon im mechanischen Lungenmodell
- Radon-Löslichkeit und Konzentration (Gewebe, Organe, Mäuse; mit HPGe-Detektor)
- Radon-Diffusion in Gewebeschichten (Fett, Knochen, Bindegewebe; in Radonkammer)
- Exposition von Mäusen in Radonkammer

AP3: Zytogenetische Untersuchungen

- Etablierung der organotypischen Kultivierung und Differenzierung von HBEZ
- Genetische, zellbiologische und molekulare Endpunkte (Photonen und α -Bestrahlung)
- Differenzierungsfähigkeit/Funktionalität der HBEZ nach einer Strahlenexposition
- Genetische Marker in Patienten(blut) nach Radon-Exposition

AP4: (Osteo-) immunologische und entzündliche Reaktionen

- Osteo-immunologische Veränderungen in Patientenblut (LD-RT-, RAD-ON02-Studie)
- Untersuchung von Vorläuferzellen *ex vivo* vor und nach Therapie (LD-RT, RAD-ON02)
- *Ex vivo* Bestrahlung von Synovial-Gewebe von Patienten und gesunden Spendern
- Vergleich des Einflusses von Photonen- und α -Strahlung auf OB-Vorläuferzellen
- Wirkung von Radon-Adsorption in hTNF- α -tg Mäusen;IDO-Expression in Lunge und Haut
- Adhäsion von Lymphozyten auf Endothelzellen (organotypische), anti-oxidativer Einfluss

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1: Die Optimierung der Parameter des Aerosolgenerators wurde abgeschlossen, wobei ausschließlich eine Erhöhung der angelagerten Zerfallsprodukte erreicht werden konnte, die experimentell reproduzierbar ist. Das Beatmungsgerät wurde in Betrieb genommen und an die experimentellen Gegebenheiten angepasst. Erste Messungen mit einem Lungenmodell zur optimalen Positionierung der Messgeräte wurden durchgeführt. Eine Publikation zum Lungenmodell wurde eingereicht und veröffentlicht. Es wurden Tierexperimente für andere APs geplant und durchgeführt. In Zusammenarbeit mit AP4 und Prof. E. Deutsch (Institut Gustave Roussy, Paris) wurde in einem Mausmodell die Wirkung von Radonexpositionen sowohl auf gesunde als auch auf entzündete (induziert via LPS) Lungen untersucht. Dabei wurde phänotypisch anhand von CT-Aufnahmen die Veränderung des Lungenvolumens sowie molekularbiologisch die Infiltration von verschiedenen Immunzellen untersucht.

AP3: Die Arbeiten an den Manuskripten zu zytogenetischen Risiken von Radonbädern und zur Differenzierung und Funktionalität von Lungenepithel nach α -Exposition wurden fortgesetzt.

AP4: Die Auswertung der Daten aus Patientenserum der im Rahmen der RAD-ON02 Studie analysierten Analyten des Knochenmetabolismus und von Zytokinen, wurde abgeschlossen. Die Publikation ist vorbereitet und wird zeitnah in ein Fachjournal eingereicht. Von Fett aus infrapatellaren Fettpolstern (IPFP) von Patienten (Kollaboration Prof. Rehart, Agaplesion-Markus-Krankenhaus Frankfurt/Main), welche an rheumatoider Arthritis und Osteoarthritis leiden, wurden Transkriptom-Analysen durchgeführt. Die Transkriptom-Analysen durch die Firma Arraystar sind beendet und die Ergebnisse werden im Moment analysiert und mit den Transkriptom-Analysen der Fettzellen in Korrelation gesetzt. Eine Publikation ist in Vorbereitung.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1: Publikationen zur Mausdosimetrie und zu Blutmessungen sollen fertig gestellt werden. Messungen an einem anatomischen Lungenmodell sollen durchgeführt werden, Bestrahlungsservice für andere APs ist geplant.

AP3: Die Arbeiten an den Manuskripten sollen abgeschlossen und Publikationen eingereicht werden.

AP4: Die Transkriptom- und Pathway-Analysen der isolierten RNA aus dem IPFP und den Fettzellen nach Röntgenbestrahlung sollen analysiert und eine Publikation in einem Fachjournal eingereicht werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Hinrichs A., Schmitt M., Papenfuß F., Roth M., Fournier C., Kraft G., Maier A.

Radon Solubility in Different Tissues after Short Term Exposure

Int. J. Environ. Res. Public Health 2023, 20(3), 1773, <https://doi.org/10.3390/ijerph20031773>

Maier A., Bailey T., Hinrichs A., Lerchl S., Newman R. T., Fournier C., & Vandevoorde C.
Experimental Setups for In Vitro Studies on Radon Exposure in Mammalian Cells – A Critical Overview

International journal of environmental research and public health 2023, 20(9), 5670.

<https://doi.org/10.3390/ijerph20095670>

Papenfuß F., Maier A., Sternkopf S., Fournier C., Kraft G., Friedrich T.

Radon progeny measurements in a ventilated filter system to study respiratory-supported exposure.

Sci Rep 13, 10792 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-37697-7>

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Technische Universität Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 050B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt GREWISalpha: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender α -Strahlung, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Stilllegung / Rückbau kerntechnischer Anlagen		
Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2017 bis 31.07.2023	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.046.137,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Markus Löbrich	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

In dem Projekt GREWIS soll die genetische und die entzündungshemmende Wirkung von dicht ionisierender Strahlung, insbesondere von Radon, untersucht werden. Die hier vorgeschlagene interaktive Forschungsarbeit wird zu einem besseren Verständnis der Wirkung von Radon beitragen und die Auseinandersetzung von jungen Wissenschaftlern mit den vielseitigen Aspekten der Radon-Problematik fördern. Wir erwarten wichtige Erkenntnisse für den Strahlenschutz von langlebigen radioaktiven Isotopen und Verbesserungen in der therapeutischen Anwendung von Radon und der niedrig-dosierten Strahlentherapie nicht maligner Erkrankungen gewinnen zu können. Neben Röntgen- und α -Bestrahlungen sowie Experimenten mit Ionenstrahlen sollen Zellkulturen und Tiere in einer Radonkammer exponiert werden, da die Radon-Exposition im Bereich des Strahlenschutzes und in der Therapie entzündlicher Erkrankungen eine wesentliche Rolle spielt. In Zell- und Tier-Versuchen soll die entzündungshemmende Wirkung von Radon mit molekular-biologischen Mitteln untersucht werden und mit Therapie-Daten verglichen werden. GREWIS verfolgt einen neuen Ansatz: wissenschaftliche Techniken und Kenntnisse verschiedener Institute, auch von Fachleuten, die bis jetzt keine Strahlenbiologie betreiben, zusammen zu bringen und zu verknüpfen.

2. Untersuchungsprogramm /Arbeitspakete

Das Projekt wird in Zusammenarbeit mit dem Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GSI durchgeführt. Schwerpunkte des Forschungsvorhabens der AG Löbrich an der TUD sind folgende Untersuchungen:

- Bestrahlung von Zellkulturen mit einer ^{241}Am -Quelle zur Etablierung eines Korrekturfaktors
- Etablierung der Immunfluoreszenzfärbung von Markern für komplexe Brüche in verschiedenen Geweben
- Exposition von Mäusen mit hohen Aktivitätskonzentrationen von Radon, um die Rolle von Aerosolen bei der Dosisdeposition in der Lunge zu untersuchen
- Etablierung der Immunfluoreszenzfärbung von DNA-Doppelstrangbrüchen im Knochen sowie die Analyse der Radon-induzierten DNA-Doppelstrangbrüche
- Exposition von Mäusen mit hohen Aktivitätskonzentrationen von Radon um die Reparatur von strahleninduzierten DNA-Doppelstrangbrüchen in verschiedenen Organen zu untersuchen
- Umfassende mechanistische Studien zur Reparatur bei niedrigen Strahlendosen in kultivierten Zellen zur Frage, ob Radikalstress die Reparaturkinasen ATM und DNA-PKcs aktivieren kann und dadurch die Reparaturprozesse effizient aktiviert
- Etablierung von weiteren Markern zur *in vitro* Analyse von persistierenden Foci-Signalen

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Vorangegangene Arbeiten in kultivierten Fibroblasten (Rothkamm & Löbrich 2003) zeigten, dass DNA-Doppelstrangbrüche (DSBs) nach einer Bestrahlung mit niedrigen Dosen Röntgenstrahlung (z.B. 10 mGy) nur sehr ineffizient repariert werden. Dies war überraschend, denn DSBs, die durch die Exposition mit hohen Dosen entstehen, werden sehr effizient repariert. Erste Hinweise auf den Mechanismus lieferte die Studie von Grudzenski *et al* 2010 in PNAS, die zeigte, dass die Reparatureffizienz von DSBs nach Bestrahlung mit Röntgenstrahlen vom Level des oxidativen Stress' abhängt. Durchgeführte Messungen der Radikale (oder auch ROS, *Reactive Oxygen Species*) mit dem Farbstoff CellROX zeigten, dass in den Zellen nach einer Bestrahlung mit einer niedrigen Dosis von 10 mGy Röntgenstrahlung in der Tat deutlich weniger ROS entstehen, als bei Bestrahlung mit höheren Dosen (z.B. 100 mGy) oder einer H₂O₂-Behandlung. Dieses Ergebnis unterstützt unsere Hypothese, dass bei niedrigen Dosen nicht genug ROS entstehen, um eine effiziente Reparatur zu aktivieren. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass diese radikalabhängige Regulation der Reparatureffizienz durch die Aktivität der Reparaturkinase DNA-PKcs vermittelt wird. Die Aktivierung der DNA-PK könnte beispielsweise über das Peroxiredoxin PRDX2 erfolgen, welches verschiedene zelluläre Prozesse abhängig vom Radikallevel steuert. Mit Co-Immünpräzipitation (CoIP)-Studien soll nun die Idee einer ROS-abhängigen Interaktion zwischen der DNA-PK und PRDX2 untersucht werden.

Im letzten Halbjahr wurden die Co-IP-Studien fortgesetzt und zunächst die Interaktion von DNA-PK und PRDX2 in Hek293T-Zellen konsolidiert. Darauf aufbauend wurde die ROS-Abhängigkeit dieser Interaktion nachgewiesen, wozu die Zellen vor der Lyse für die Co-IP entweder mit einer hohen Dosis bestrahlt, mit H₂O₂ oder dem Inhibitor für PRDX2 (Adenanthin) behandelt wurden. Alle diese Behandlungen führten in der Co-IP zu einer Aufhebung der Interaktion zwischen DNA-PK und PRDX2. Analog dazu führten diese Bedingungen in unseren Reparaturstudien mittels H2AX-Foci-Assay zu einer Aktivierung der Kinase und einer verbesserten Reparatureffizienz. Die darauf aufbauenden Experimente zur Bestimmung der genauen Protein-Domäne der DNA-PKcs (Domänen der DNA-PKcs mit EYFP-Tag bereitgestellt von Prof. F. Rödel, Universitätsklinikum Frankfurt), die für die Interaktion mit PRDX2 verantwortlich ist, führten bisher v.a. aufgrund von technischen Schwierigkeiten durch Antikörperkreuzreaktionen bei der Co-IP nicht zu validen Ergebnissen. Da darüber hinaus unklar ist, ob diese Domänen richtig falten, haben wir Plasmide mit größeren Fragmenten der DNA-PKcs von Prof. A. Davis (University of Texas Southwestern Medical Center) zur Verfügung gestellt bekommen. Diese Plasmide werden aktuell vervielfältigt und getestet sowie das Co-IP-Protokoll angepasst, um die beobachteten Kreuzreaktionen zu vermeiden.

Für die Lebendzellmikroskopie wurde das Mikroskopsystem aufgebaut und Kontrollmessungen der Temperatur und der CO₂-Versorgung durchgeführt. Weiterhin wurde ein extra Rahmen zur Halterung spezieller Zellkultivierungsschalen im Mikroskop eigens angefertigt und für diesen die Dosimetrie zur Bestrahlung an unseren Röntgenröhren vorgenommen. Anschließend wurden die Etablierungsexperimente mit den MCF10A begonnen, wobei zunächst der Einfluss von verschiedenen Medienzusammensetzungen auf deren Wachstum und die Anzahl der spontan auftretenden DSB getestet wurden. Die Verlässlichkeit der Signale des für die DSB-Analyse in der Lebendzellmikroskopie genutzten 53BP1-mCherry-Reportes wurde durch Kolokalisationsstudien mit etablierten Schadensmaker H2AX bzw. dem endogenen 53BP1 nachgewiesen. Aktuell werden verschiedene Settings bzw. Softwareeinstellungen am Mikroskop überprüft und optimiert, um die Balance zwischen möglichst wenig Belichtungsstress bei der Bildaufnahme und guter Datensätze für die Auswertung der Experimente zu finden. Mit diesen optimierten Aufnahmebedingungen am Mikroskop werden wir einige ausgewählte Schlüsselexperimente zum Niedrigdosisereffekt durchführen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Experimente werden im verbleibenden Monat der Projektlaufzeit abgeschlossen bzw. teilweise im Projekt LowRad weitergeführt und zur Veröffentlichung vorbereitet.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Im November 2018 wurde das Programm zur automatisierten Auswertung der Reparaturkapazität im Journal *Scientific Reports* veröffentlicht: Lengert N. *et al.* Sci Rep. 2018 Nov 23;8(1):17282.

Im Mai 2020 wurde die Biodosimetrie in Mäusen nach Radonexposition vom Red Journal zur Veröffentlichung angenommen: Mirsch J. *et al.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2020 Nov 1;108(3):770ff.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Technische Universität Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 050C	
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt GREWISalpha: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender α -Strahlung, Teilprojekt C			
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung			
Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2017 bis 31.07.2023		Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 657.792,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. G. Thiel/Prof. Dr. B. Laube	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Die geplanten Arbeiten werden sich auf Effekte von Strahlung im Allgemeinen und Radonstrahlung im Besonderen auf Prozesse in Zellen jenseits des Zellkerns konzentrieren. Ein zentrales Element in den Arbeiten beruht auf Befunden, die zeigen, dass eine Bestrahlung von Zellen mit niedrigen Dosen im Zytoplasma von Zellen zu einem raschen Anstieg an ROS führt; diese initiale Zellantwort löst wiederum weitere Signalkaskaden aus, die sowohl für die Immunantwort der Zellen aber auch für neurophysiologische Signalweiterleitungen von Bedeutung sein können.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Untersuchungen zu dem zeitlichen und kausalen Zusammenhang zwischen einer Niedrigdosen-Bestrahlung von Zellen des Immunsystems und von Neuronen und dem folgenden Anstieg an ROS in den Zellen und die sich daraus ergebene Auswirkung auf Signalkaskaden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Ziel dieses APs ist es molekulare und zelluläre Wirkmechanismen der möglichen analgetischen Wirkung von Radon bei chronisch entzündlichen Schmerzen zu identifizieren und für die therapeutische Anwendung zu verstehen. Es wird vermutet, dass bei entzündlichen Gelenkerkrankungen zu den Symptomen einer gesteigerten Schmerzwahrnehmung (Allodynie) und verstärkten Schmerzwahrnehmung (Hyperalgesie) es in Form eines Schmerzgedächtnisses zu einer veränderten Genexpression in Neuronen kommt, die an der verstärkten Nozizeption beteiligt sind. Eine mögliche Erklärung für die analgetische Wirkung von Radon könnte sein, dass sich Radon, das sich physikalisch und chemisch sehr ähnlich wie das ideale Analgetikum Xenon verhält, ebenfalls als Analgetikum wirkt. Xenon und Radon haben auf Grund ihrer fast identischen physikalischen Eigenschaften eine ähnlich hohe Bindeaffinität zum NMDA-Rezeptor, der maßgeblich an der Schmerzweiterleitung beteiligt ist. Physiologisch analgetisch relevante Xenon-Bindestellen konnten bereits durch Kristallstrukturanalysen an NMDA-Rezeptoren identifiziert werden. Eine lokale Anreicherung des Radongases an den Xenon-Bindungsstellen könnte somit i) durch eine direkte Wechselwirkung mit dem Rezeptor analgetisch wirken oder/und ii) durch eine erhöhte alpha-Bestrahlung beim Radon-Zerfall im Umfeld nozizeptiver Neurone durch DNA-Doppelstrangbrüche (DSBs) neuronale Eigenschaften durch Änderung der Genexpression beeinflussen.

Mithilfe von gezieltem Einbringen von NMDA-Rezeptoren in CHO Zellen konnten wir eine erhöhte Radondosisdeposition in Zellsystemen mit NMDA-Rezeptoren feststellen. Zudem konnten wir durch Immunfärbungen von DSBs im Gehirn von Radon-behandelten Mäusen zeigen, dass die Radon-Dosisdeposition im Gehirn der Dosis in der Lunge ähnelt, und dass das Gehirn auch ein stark betroffenes Organ einer Radonbehandlung darstellt. Unsere bisherigen Ergebnisse unterstützen auch eine veränderte Genexpression in Neuronen durch Induktion von DSBs nach NMDAR-Aktivierung und Radonbehandlung und dass Radon, ähnlich wie Xenon, am NMDA-Rezeptor direkt analgetisch wirken kann. Anders als Xenon könnte Radon jedoch durch die Strahlen-induzierten DSBs einen zusätzlichen Einfluss auf die Schmerzweiterleitung haben. In diesem Berichtszeitraum versuchte Herr Dr. Roth durch Radon-Verdrängungs-Experimente an der GSI von NMDAR-exprimierenden CHO-Zellen in Gegenwart von Xenon die Überlappung der Bindungsstellen der beiden Gase durch Auswertung der DNA-DSBs und der Genexpression zu bestätigen. In den ersten Analysen konnte eine Abnahme an Radon-induzierten DSBs in Gegenwart von Xenon festgestellt werden. Leider gestaltet sich die Auswertung aller durchgeführten Experimente im Weiteren durch das Ausscheiden von Herrn Roth als sehr schwierig, sodass wir momentan re-analysieren, ob die Abnahme an Radon-induzierten DSBs in Gegenwart von Xenon in der Tat nur für Zellen, welche den NMDAR exprimieren, spezifisch ist.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im verbleibenden Monat soll, falls möglich, noch ein weiteres Verdrängungsexperiment in der Radon-Kammer der GSI durchgeführt werden. Wir erhoffen uns mit Hilfe der dann neu verfügbaren Daten bestätigende Erkenntnisse für die Wirkung einer Radon Behandlung zu bekommen und die Frage zu beantworten, ob die analgetische Wirkung eher durch eine direkte Wechselwirkung des NMDARs mit Radon oder durch die Induktion von DSBs anhand erhöhter lokaler Strahlung bedingt wird.

5. Berichte, Veröffentlichungen

-

Zuwendungsempfänger: Goethe-Universität Frankfurt am Main - FB16 Medizin und Klinikum - Zentrum für Radiologie - Klinik für Strahlentherapie und Onkologie		Förderkennzeichen: 02 NUK 050D
Vorhabensbezeichnung: „Verbundprojekt GREWISalpha: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender α -Strahlung; Teilprojekt D“		
Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2017 bis 31.01.2023	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 31.01.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 710.793,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Franz Rödel	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Die niedrig dosierte Strahlentherapie wird vorwiegend zur Behandlung degenerativ-inflammatorischer, d.h. benigner Erkrankungen eingesetzt. Die ursächlichen Mechanismen, die zur antientzündlichen Wirkung niedrig dosierter Strahlung führen, sind bislang jedoch nur unzureichend geklärt. Arbeiten unserer und anderer Arbeitsgruppen konnten jedoch in den letzten Jahren für viele Effekte eine nicht-lineare Dosis-Wirkungsbeziehung nach Röntgen- und Schwerionen-Bestrahlung beobachten, an der entscheidend reaktive Sauerstoffspezies (ROS) beteiligt sind. Diese werden in der Zelle hochpräzise durch antioxidative Enzyme reguliert und führen im Niedrigdosisbereich funktionell zu einer Minderung der Leukozytenadhäsion als einer wesentlichen Komponente der Inflammation. In Teilprojekt D werden als mögliche Regulatoren des oxidativen Systems und der ROS-Produktion in Endothelzellen und Leukozyten der Transkriptionsfaktor Nrf2 sowie micro(mi)RNAs nach Bestrahlung mit Photonen und mit dicht-ionisierenden Strahlenquellen *in vitro*, *in vivo* und in Patientenstudien in enger Kooperation mit AP1 (Maier & Kraft, GSI), AP4 (C. Fournier, GSI) und AP5 (U. Gaipl & B. Frey, UKER) untersucht.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Entsprechend der im Rahmen des Verbundprojektes GREWIS gewonnenen Erkenntnisse ist das Untersuchungsprogramm des Teilprojektes D (Arbeitspaket 6) wie folgt gegliedert:

Task 21: Der erste Themenkomplex beinhaltet Untersuchungen der Nrf2 Aktivität in Endothelzellen und Leukozyten nach Photonen- und Radon-Bestrahlung.

Task 22: Dieses Arbeitspaket befasst sich mit der Analyse von Nrf2 und dessen Targetgenen nach Bestrahlung von Subpopulationen muriner und humaner Lymphozyten.

Task 23: In diesem Themenkomplex sollen die *in vitro* gewonnenen molekularen Erkenntnisse über die differentielle Regulation der ROS-Produktion durch antioxidative Enzyme und miRNAs *in vivo* im Mausmodell sowie in Patientenstudien bestätigt werden.

Task 24: Gegenstand dieses Arbeitspaketes ist die Identifizierung der an der differentiellen Regulation des antioxidativen Systems von Endothelzellen und der Leukozytenadhäsion beteiligten miRNAs mittels spezifischer miRNA Inhibitoren und Next Generation Sequencing (NGS).

Task 25: In weiteren funktionellen Analysen werden die antioxidativen Einflüsse auf die Lymphozyten-Adhäsion an Endothelzellen mittels Flow Chamber untersucht.

Task 26: Dieses Arbeitspaket beschäftigt sich mit der Etablierung organotypischer Blutgefäß-Kulturen zur Messung von Lymphozyten-Adhäsion nach Niedrigdosisbestrahlung.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse im Berichtszeitraum

Die RAD-ON02 Studie (EudraCT: 2016-002085-31), eine Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie zur Behandlung von Patienten mit seriellen Radon-Bädern, wurde in Erlangen aufgelegt und in Bad Steben durchgeführt. Hier wurden Patienten mit chronisch-degenerativen Wirbelsäulen- und Gelenk-Erkrankungen eingeschlossen. Die Studie wurde in einem Crossover-Design zur Abgrenzung des Placeboeffekts von der Wirkung serieller Radonbäder durchgeführt. Dazu wurden die Patienten randomisiert in zwei Gruppen, A und B, eingeteilt, für die 2 Behandlungsserien in jeweils Jahresabständen durchgeführt wurden: In Gruppe A wurden die Patienten zunächst mit 10 Warmwasser-Bädern (Placebo) behandelt und anschließend mit 10 seriellen Radonbädern. In Gruppe B erfolgte zuerst die Radon-Spa Therapie und im Anschluss die Placebo-Therapie. Blutentnahmen erfolgten jeweils vor den Bädern (Zeitpunkte 1 und 5) sowie zu jeweils drei Follow-up Terminen (Zeitpunkte 2, 3, 4 bzw. 6, 7, 8) nach den Bäderserien in PAXgene-Röhrchen, zur Stabilisierung der RNA durch den Projektpartner in Erlangen (AP5). Die PAXgene-Röhrchen wurden bei -80 °C in Erlangen asserviert, auf Trockeneis nach Frankfurt transferiert und dort die RNA isoliert. Die Analyse der Expression des Redox-sensitiven Transkriptionsfaktors Nrf2 und der anti-oxidativen Enzyme SOD1, GPx1 und Catalase erfolgte mittels quantitativer PCR. Zusätzlich wurden von 5 gesunden Spendern in PAXgene-Röhrchen Blut entnommen und analog zu den Patientenproben aufbereitet. Im vorherigen Berichtszeitraum konnte der Vergleich der Expression anti-oxidativer Faktoren im peripheren Blut von Patienten der RAD-ON02-Studie vor der Therapie (n = 47, basale Werte) mit dem Kollektiv an gesunden Spendern zeigen, dass ähnlich wie bei der zuvor untersuchten IMMO-LDRT01 Studie, eine signifikant erhöhte SOD1-Expression bei den Patienten vorlag, während Nrf2, GPx1 und Catalase ebenfalls leicht, jedoch nicht signifikant, erhöht waren. Zudem konnten wir zeigen, dass sowohl Nrf2 als auch SOD1 signifikant nach Radon-Behandlung (Gruppe B, n = 22) erhöht waren, nicht jedoch nach Placebo-Therapie. Im vorliegenden Berichtszeitraum wurden zunächst die basalen Werte der anti-oxidativen Faktoren mit den Schmerzparametern (visuelle Analogskala, VAS), die vom Projektpartner in Erlangen zur Verfügung gestellt wurden, aufgetragen. Es zeigte sich jedoch für keinen der vier untersuchten Parameter eine signifikante Korrelation. Weiterhin wurden die Patienten in Responder und Non-Responder sowohl nach VAS Schmerzparameter und Dolormetrie (mittlere Druckpunkte links und rechts) aufgeteilt. Dabei zeigte sich, dass die Erhöhung der anti-oxidativen Parameter Nrf2 und SOD1 im Verlauf der Radon-Therapie unabhängig vom Ansprechen der Patienten waren.

4. Geplante Weiterarbeiten

Das Projekt wurde zum 31.01.2023 beendet.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Hehlgans S, Donaubaue A-J, Becker I, Klein G, Fournier C, Frey B, Gaip US, **Rödel F**. Serielle Radonbäder modulieren die Expression anti-oxidativer Faktoren im Blut von Patienten mit muskuloskelettalen Erkrankungen – Untersuchungen im Rahmen der RAD-ON02 Studie. Abstract und Vortrag bei der 29. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie, Kassel, 2023: Strahlenther Onkol (2023) (Suppl 1) 199: S15

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Universitätsklinikum – Klinik für Strahlentherapie – Arbeitsgruppe Strahlen-Immunbiologie; UKER		Förderkennzeichen: 02 NUK 050E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt GREWISalpha: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender α -Strahlung, Teilprojekt E		
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlegende FuE-Arbeiten in der nuklearen Sicherheits- und Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt		
Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2017 bis 31.07.2023	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.292.552,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Udo S. Gaipl, PD Dr.-Ing. Benjamin Frey	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Gesamtziel des Verbundes knüpft an die Notwendigkeit der Aufklärung biologischer Mechanismen im Niedrigdosis-Bereich an. Der Schwerpunkt wird auf die Wirkung von Radon gelegt, dessen radioaktiver Zerfall und Inkorporation durch den Menschen etwa 30% der mittleren Strahlenbelastung pro Jahr ausmacht. Andererseits wird eine hohe Zahl an Patienten, die unter chronischen, degenerativen, entzündlichen und schmerzhaften Erkrankungen leiden, in dafür ausgewiesenen Heilbädern mit Radon therapiert. Die Arbeiten des Verbundprojektes sollen dazu beitragen, Risiken und Nutzen einer Radon-Exposition auf wissenschaftlicher Basis besser abwägen zu können. Dazu wurden im vorangegangenen Projekt GREWIS die notwendigen Instrumente und Methoden etabliert bzw. eine entsprechende Infrastruktur (Radonkammer, Patientenstudien, Tier-Modelle) geschaffen und validiert, die nun in GREWISalpha fokussiert eingesetzt werden kann.

Im Hinblick auf die klinische Nutzung von Radon-Exposition sollen im Teilprojekt E basierend auf den aussagekräftigen Vordaten, Immunmatrices identifiziert werden. Diese könnten als Immunbiomarker von Strahlungsexpositionen dienen. Es wird die RAD-ON02-Folgestudie, welche eine temporäre Placebo-Gruppe beinhaltet (*cross-over-design*), durchgeführt werden, um die durch Radonexposition hervorgerufenen osteoimmunologischen Veränderungen klar definieren zu können. Ergänzend zur Immunphänotypisierung sollen zusätzlich auch Zytokine, Chemokine und erweiterte Gefahrensignale im Blut erfasst werden. Schließlich sollen die Immunbiomarker der Niedrigdosis-Exposition von Radon denen für Photonen (IM-MO-LDRT-01-Studie) gegenübergestellt werden.

In den Maus-Modellen soll der Fokus verstärkt auf die lokalen und systemischen osteoimmunologischen Veränderungen durch Strahlungsexposition sowie auf das Zell-Mikromilieu im Knochen und am entzündeten Knorpel gelegt werden. Ein weiteres Entzündungsmodell wird hierfür etabliert und genutzt, welches auch schnellere Analysen in höherer Anzahl zulässt. Mit diesen K/BxN (respektive KRN) Mäusen kann der Einfluss von Strahlung auf die mannigfaltigen Interaktionen von Immunzellen mit Osteoblasten, Osteoklasten sowie Fibroblasten-ähnlichen Synoviozyten sehr gut auf molekularer und zellulärer Ebene untersucht und Mechanismen der Strahlungswirkung aufgeklärt werden. Ausgewählte Experimente sollen ebenfalls weiter im hTNF- α -tg Mausmodell durchgeführt werden. Ein Augenmerk soll hierbei insbesondere auf den Einfluss des basalen Entzündungsstatus auf die strahlungsinduzierten osteoimmunologischen Veränderungen gelegt werden.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Die Arbeitshypothese ist, dass Radonexposition die Populationen und Funktionen von Immunzellen und Zellen des Knochenstoffwechsels moduliert und somit zur Abmilderung von Entzündung beiträgt.

Im Speziellen wird der spezifische Immunstatus von Patienten vor, während und nach Strahlungsexposition im Rahmen der RAD-ON02- und der IMMO-LDRT-01-Studie bestimmt sowie das weitere Mikromilieu im Serum analysiert. Es sollen Immunbiomarker und Immunmatrices der Strahlungsexposition auch im Vergleich zur lokalen Hochdosisbestrahlung definiert werden. Mechanistisch werden osteoimmunologische Untersuchungen zur Wirkung von Radon auf Entzündung und Knochenmetabolismus in den K/BxN und hTNF- α -tg Mausmodellen sowie in *ex vivo* Zellkultursystemen durchgeführt

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Die Publikation zu den ersten Ergebnissen der RAD-ON02 Studie wurde fertiggestellt und bei *Inflammation & Regeneration (BMC)* eingereicht. Außerdem wurden die Ergebnisse der IMMO-LDRT01 und der RAD-ON02 Studie als Posterpräsentation und Vortrag auf dem EWRR 2023 in Dublin und auf der DEGRO 2023 in Kassel präsentiert. Die Immunphänotypisierung wurde um weitere Panels ergänzt, um projektspezifisch weitere Immunzellpopulationen zu analysieren. Der Assay zur Detektion von Temra T Zellen wurde im Februar 2023 in *Cells* publiziert. Diese Ergebnisse wurden mit einer med. Doktorarbeit im Rahmen des Projektes generiert. Zur Weiterentwicklung der Datenanalyse der in den Studien generierten Daten konnte eine Kooperation mit Prof. Oliver Tomic (Oslo, Norwegen) aufgebaut werden. Eine auf Massenspektrometrie-basierende Technologie zur Bestimmung intra- und extrazellulärer Immunmarker auf Einzelzellen (CyTOF) wurde ausgetestet. Hierbei stellte sich heraus, dass die Qualität der Ergebnisse mit der bei GREWISalpha etablierten und optimierten Immunphänotypisierung vergleichbar sind. Durch die Möglichkeit einer Langzeitlagerung der zu messenden Proben und dem Hinzuziehen weiterer intra- und extrazellulärer Marker stellt diese Technologie allerdings eine vielversprechende Ergänzung für zukünftige Projekte dar. Die Planungen für die IMMO-LDRT02 Studie wurden weiter vorangetrieben. Insbesondere der praktische Ablauf der Studie an der Strahlenklinik wurde festgelegt. Seit Januar 2023 wird eine weitere zahnmedizinische Doktorarbeit durchgeführt, die sich mit der RAD-ON02 und der IMMO-LDRT01 Studie beschäftigt. Im Rahmen dieser Arbeit wird der Einfluss verschiedener Patientencharakteristika wie das Alter, das Geschlecht, aber auch die Grunderkrankung oder der Entzündungsstatus, auf das klinische und immunologische Ansprechen auf die Therapie mit niedrigen Dosen ionisierender Strahlung untersucht. Die Arbeiten zur Kinetik der Exposition von Aktivierungsmarkern auf T-Zellen nach Strahlungsexposition wurden wie geplant abgeschlossen. Es zeigte sich, dass nur bei voraktivierten T-Zellen eine Exposition mit insbesondere 0.5Gy die Expression von Aktivierungsmarkern leicht reduzierte. Die T-Zellen sprechen jedoch auf Stimulierung und Bestrahlung mit einer hohen Spender-abhängigen Variabilität an. Auch wurden zwei Review-Artikel zum Einfluss der Exposition mit niedrigen Strahlendosen auf den Makrophagenphänotyp und auf Osteoarthritis publiziert.

4. Geplante Weiterarbeiten

Eine Publikation zur Bestimmung von myeloiden Suppressorzellen (MDSCs) aus Vollblut soll vorbereitet werden. Das von Prof. Tomic entwickelte Softwaretool zur Datenanalyse (ConsumerCheck) soll anhand der Daten der RAD-ON02 Studie ausgetestet werden. Die Daten zur Expression von Aktivierungsmarkern auf T-Zellen werden in einer medizinischen Doktorarbeit zusammengefasst.

5. Berichte, Veröffentlichungen

(1) Weissmann T, Rückert M, Putz F, Donaubaue AJ, Hecht M, Schnellhardt S, Schubert P, Roesch J, Höfler D, Ott OJ, Haderlein M, Lettmaier S, Fietkau R, Frey B, Gaipl US, Deloch L.

Low-dose radiotherapy of osteoarthritis: from biological findings to clinical effects-challenges for future studies. *Strahlenther Onkol* 2023 Jan 5. doi: 10.1007/s00066-022-02038-6

(2) Deloch L, Rückert M, Weissmann T, Lettmaier S, Titova E, Wolff T, Weinrich F, Fietkau R, Gaipl US. The various functions and phenotypes of macrophages are also reflected in their responses to irradiation: A current overview. *Int Rev Cell Mol Biol* 2023; 376:99-120. doi: 10.1016/bs.ircmb.2023.01.002. Epub 2023 Jan 30.

(3) Scheer I, Becker I, Schmitter C, Semrau S, Fietkau R, Gaipl US, Frey B, Donaubauer AJ. Prospective Evaluation of CD45RA+/CCR7- Effector Memory T (TEMRA) Cell Subsets in Patients with Primary and Secondary Brain Tumors during Radiotherapy of the Brain within the Scope of the Prospective Glio-CMV-01 Clinical Trial. *Cells* 2023 Feb 4;12(4):516. doi: 10.3390/cells12040516.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH Planckstraße 1, 64291 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 054A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt VERCHROMT II: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung II, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2020 bis 30.06.2024	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 935.813,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Burkhard Jakob	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

ßeren Schadenskomplexität durch die vergleichende Verwendung dicht ionisierender Teilchenstrahlung gelegt werden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

In dem Berichtszeitraum vom 01.01.2023 bis zum 30.06.2023 fanden weiterführende Experimente statt, die auf den Ergebnissen der Li-UNILAC und C-SIS Strahlzeiten des Jahres 2022 basieren.

Die in den Strahlzeiten erhaltenen Ergebnisse zeigten einen DNA-Reparaturdefekt, nachdem Tumorzelllinien mit dem glykolytischen Inhibitor 2-Deoxy-D-Glucose (2-DG) und einem NQO1-Inhibitor behandelt und mit Lithiumionen bestrahlt wurden. Dieser DNA-Reparaturdefekt wurde nun in der Tumorzelllinie HT1080 in Hinblick auf die ursächliche Schadensqualität genauer untersucht. Dazu wurden die Tumorzellen mit den Inhibitoren behandelt und danach entweder mit Alpha-Teilchen oder Röntgenstrahlung bestrahlt. Behandelte Tumorzellen zeigten einen DNA-Reparaturdefekt nach Bestrahlung mit Alpha-Teilchen, nicht jedoch nach Röntgenstrahlung. Diese Ergebnisse führen zu der Annahme, dass die Inhibitoren nur in Kombination mit komplexen DNA-Schäden, wie sie durch Schwerionen oder Alpha-Teilchen induziert werden, zu einem DNA-Reparaturdefekt führen. Zudem konnte durch eine Analyse mit dem Metafer-System gezeigt werden, dass mit den Inhibitoren und Alpha-Strahlung behandelte Tumorzellen einen verstärkten Zellzyklus-Arrest in G2 aufweisen.

Um die Mechanismen zu identifizieren, auf denen die durch die Inhibitoren induzierten Phänotypen basieren, wurde zuerst untersucht, ob die durch 2-DG induzierte Proliferationshemmung von Tumorzellen, die ebenfalls beobachtet werden konnte, durch eine Reduktion der ATP-Produktion oder durch eine Störung der Proteinglykosylierung verursacht wird. Dazu wurde die ATP Produktion der Normalgewebszelllinie AGD und der Tumorzelllinie HT1080 nach Zugabe von 2-DG im Seahorse Analysegerät untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Gesamt-ATP-Produktion der Normalgewebszellen bei der verwendeten Konzentration wenig von 2-DG beeinflusst wird, wohingegen die ATP-Produktion der Tumorzellen deutlich reduziert wurde. Ob dieser Effekt alleine allerdings ausreicht um eine Proliferationshemmung auszulösen, wird noch untersucht. In einem weiteren Experiment wurde getestet, ob Mannose die durch 2-DG induzierte Proliferationshemmung aufheben kann. Da 2-DG auch kompetitiv bezüglich Mannose agiert und dadurch die Glykolyse von Proteinen und so den Zellhaushalt stören kann, bestand die Hypothese, dass die Proliferationshemmung auch auf diesem Weg durch 2-DG verursacht werden könnte. Es konnte gezeigt werden, dass Mannose tatsächlich die Proliferationshemmung reduziert, allerdings nur zu ca. 17%. Darüber hinaus wurde die Kombination der Inhibition des Glutathion-Abwehrsystems mit 2,5 µM L-Buthionine-Sulfoximine (BSO, Inhibitor der de novo Glutathion-Synthese) mit der Inhibition des Thioredoxin-Abwehrsystems mit 50 nM Auranofin (Aur, Thioredoxinreduktase-Inhibitor) weiter getestet. Ein Teil der Zellen zeigte einen spontanen Anstieg der H₂O₂ Produktion. In dem anderen Teil steigt diese durch Bestrahlung deutlich gegenüber den Kontrollen ohne Inhibitoren an, was neben dem Nachweis der reduzierten Glutathiongehalte auf die Wirksamkeit der getesteten Inhibitoren hinweist. In klonogenen Überlebensexperimenten konnte der strahlungssensibilisierende Effekt dieser Inhibitorkombination in den Darmkrebszelllinien weiter untermauert werden.

Des Weiteren wurden vorbereitende Experimente zur Etablierung von Protokollen zur Inhibition der NADK mittels Thionikotinamid (ThioNA) in HCT116 und SW620 Darmkrebszellen in Hinblick auf geplante Bestrahlungsexperimente am Therapiebeschleuniger in Marburg durchgeführt.

4. Geplante Weiterarbeiten

In Bezug auf den DNA-Reparaturdefekt soll durch Einsatz von einzelnen Inhibitoren die mechanistischen Grundlagen weiter untersucht werden. Zudem soll der beobachtete DNA-Reparaturdefekt in einer zweiten Tumorzelllinie (HeLa) nach Bestrahlung mit Alpha-Teilchen bestätigt werden. Diese Tumorzelllinie zeigte ebenfalls während der Strahlzeitexperimente mit Lithiumionen (2022) einen DNA-Reparaturdefekt. Entsprechende Experimente mit Normalgewebszellen sollen aufzeigen, ob diese einen geringeren DNA-Reparaturdefekt im Vergleich zu den Tumorzellen besitzen. Eine Untersuchung des klonogenen Zellüberlebens soll

in den Tumor- und Normalgewebszellen Rückschlüsse darauf geben, in wie weit sich die Reparaturdefekte auf spätere, klinisch relevante Endpunkte übertragen. Um die Ergebnisse abzurunden, soll mechanistisch weiter untersucht werden, ob die beobachteten Phänotypen wie verringertes Überleben und der DNA-Reparaturdefekt auf ATP-Mangel (2-DG), induziertem oxidativen Stress (NQO1-Inhibitor, BSO & Aur) oder einer Kombination aus beiden basieren. Die bisher erhaltenen Daten und Ergebnisse sollen zusammengestellt und zur Veröffentlichung aufgearbeitet werden. Im nächsten Halbjahr ist zudem die Durchführung und Auswertung einer Kohlenstoffbestrahlung am Marburger Therapiebeschleuniger (MIT) geplant, in dem die Strahlensensitivierung von Darmkrebszellen durch ThioNA in Abhängigkeit der Strahlenqualität untersucht werden soll.

5. Berichte, Veröffentlichungen

-keine-

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universitätsklinikum Essen Institut für Medizinische Strahlenbiologie		Förderkennzeichen: 02 NUK 054B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt VERCHROMT II: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung II, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2020 bis 31.12.2023	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 913.833,01 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. phil. nat. G. Iliakis	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

1. Etablierung des Knockdowns von CTCF und Cohesin mithilfe der RNA Interferenz in normalen humanen Fibroblasten und Epithelzellen sowie in humanen Tumorzellen. Außerdem die Etablierung der CRISPR/Cas9 Technologie für Knockout Experimente von CTCF in A549 Zellen.
2. Untersuchung der Rolle von CTCF und Cohesin auf verschiedene DSB Reparaturwege mithilfe von U2OS Reporter Assay Zelllinien, sowie tiefergehende Analyse hinsichtlich der HRR mittels Rad51 Foci Analyse in der S/ G₂-Phase des Zellzyklus mithilfe konfokaler Mikroskopie.
3. Untersuchung der Rolle von PARP in der Rekrutierung von CTCF und Cohesin an DNA Schäden. Hier sollen verschiedene PARP1 Inhibitoren sowie PARP1^{-/-} A549 Zellen genutzt werden (in Zusammenarbeit mit AP2).
4. Analyse des Einflusses von CTCF und Cohesin auf DSB Reparatur durch klassische Nicht-Homologe Endverknüpfung (cNHEJ) nach hoher Strahlendosis (5 – 40 Gy) mittels PFGE sowie im Niedrigdosisbereich durch die Auswertung von γH2AX Foci mittels konfokaler Mikroskopie. Fokus liegt hier auch auf der γH2AX Fokusgröße (in Zusammenarbeit mit AP1). Zusätzlich sollen DNA-PK Inhibitoren eingesetzt werden, um die Funktion der alternativen Endverknüpfung (altEJ) ebenfalls zu untersuchen.
5. Untersuchung der Rolle von CTCF und Cohesin auf die ATM und ATR Signalwege und die Aktivierung des G₂-Kontrollpunktaktes. Hier soll zwischen Zellen, die in der S- bzw. G₂-Phase bestrahlt wurden, unterschieden werden. Zusätzlich soll der S-Phase Kontrollpunkt mithilfe der Inkorporation von radioaktiv markiertem Thymidin oder EdU analysiert werden.
6. Mittels klassischer Zytogenetik soll die Bildung von Chromosomenaberrationen in normalen humanen Fibroblasten und RPE-1 hTert Zellen untersucht werden, in denen CTCF bzw. Cohesin herunterreguliert wurde. Fokus liegt hier auf der G₂-Phase.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Wie in Vorjahren, konzentrierten wir uns in der ersten Jahreshälfte 2023 auf die Untersuchung des Einflusses von CAPH (Kondensin I) und CAPD3 (Kondensin II) vermittelten Chromatin-Remodelling auf die durch ionisierende Strahlung induzierte Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen und die Modulation von DSB-Reparaturwegen. Da Kondensin und Cohesin verwandte Proteine sind, für Kondensin aber ein stärkerer Einsatz in G₂- und M-Phase des Zellzyklus erwartet ist, vermuteten wir dadurch direkt relevante Ergebnisse mit den Zielen des Projektes zu erhalten. Es wurden deutliche Verbesserungen in der Effizienz der Herunterregulierung (Knockdown) von CAPH (Kondensin I) und CAPD3 (Kondensin II) mithilfe von siRNA erzielt, was optimale experimentelle Bedingungen ermöglichte. Es wurde nun experimentell bestätigt, dass der knockdown einzelner Kondensine (Kondensin I oder Kondensin II) nur minimale Auswirkungen auf die Strahlenempfindlichkeit von RPE-Zellen hatte und der gemeinsame knockdown beider Kondensine (I + II) für die Strahlensensibilisierung von Zellen unerlässlich ist. Der knockdown der Kondensine I + II beeinträchtigt stark die Resektion von IR-induzierten DSBs, die durch RPA70-Foci speziell in G₂-Zellen gemessen werden. Die Rekrutierung von Rad51 ist auch in der G₂-Phase stark beeinträchtigt, was auf eine starke Unterdrückung der HR schließen lässt. Dieses Ergebnis wurde unabhängig in der U2OS DR-GFP-Reporterzelllinie bestätigt, wo der knockdown der Kondensine I + II auch die Reparaturereignisse durch HR deutlich reduzierte. Interessanterweise waren im selben System auch SSA und alt-EJ nach dem knockdown der Kondensine I + II signifikant reduziert. Andererseits hat der knockdown der Kondensine I + II nur minimale Auswirkungen auf den IR-induzierten G₂-Checkpoint. Das Knockdown von Cohesin wurde auch detailliert untersucht und standardisiert, und Bedingungen für ähnliche Analysen wurden geschaffen. Aufgrund der nicht vorhandenen Strahlzeit für UNILAC am GSI Darmstadt konnten die geplanten Experimente mit Teilchenstrahlung im Frühjahr 2023 nicht durchgeführt werden. Diese Experimente sind nun auf Frühjahr 2024 verschoben. Darüber hinaus konnten einige der vorgeschlagenen Experimente aufgrund des großen Laborumzugs nicht begonnen oder abgeschlossen werden. Dies ist einer der Gründe warum wir eine kostenneutrale Verlängerung des Projekts bis Dezember 2024 beabsichtigen. Dieser neue Zeithorizont wird uns die Gelegenheit geben Experimente an der GSI durchzuführen und die Effekte von Cohesin und CTCF auf DSB Reparatur und Checkpoints zu untersuchen.

4. Geplante Weiterarbeiten

1. Die im März 2022 bei der GSI durchgeführten Experimente sollen bei UNILAC während der Strahlzeiten im Frühjahr/Sommer 2024 wiederholt werden.
2. Die starke Herunterregulierung der DSB-Endresektion und HR, die in Zellen der G₂-Phase nach dem knockdown der Kondensine I+II beobachtet wurde, erfordert die Messung der Radiosensibilisierung in synchronisierten G₂-Populationen unter ähnlichen experimentellen Bedingungen.
3. Die Untersuchung der Rolle von PARP1 und ALC1 bei der Rekrutierung von CTCF und Cohesin für DNA-Schäden wird untersucht. Dabei werden verschiedene PARP1-Inhibitoren und PARP1-/-humane Zellen eingesetzt.
4. Eine weitere Analyse der IR-induzierten G₂-Checkpoint-Signalgebung nach CTCF-, Cohesin und Kondensin Knockdown ist geplant. Spezifische ATM- und ATR-Inhibitoren werden eingesetzt um mechanistische Einsichten zu gewinnen.
5. Der Einfluss von Cohesin, CTCF und Condensin Knockdown auf c-NHEJ wird weiter untersucht. Der DNA-PKcs-Inhibitor NU7441 soll dabei dazu dienen c-NHEJ auszuschalten und so alt-EJ gezielt zu untersuchen.
6. Der Einfluss der Herunterregulation von CTCF, Cohesin und Condensin auf die Entstehung von Chromosomenaberrationen (z.B. Translokationen) soll mittels klassischer Zytogenetik in menschlichen Tumorzellen bestimmt werden.
7. Die Auswirkung von Cohesin, CTCF und Kondensin Knockdown wird auf die Kinetik von γH2AX-, RPA70- und Rad51-Foci nach verschiedenen IR-Dosen untersucht.

5. Berichte, Veröffentlichungen

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.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Technische Universität Darmstadt, Karolinenplatz 5, 64289 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 054C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt VERCHROMT II: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung II, Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlegende FuE-Arbeiten in der nuklearen Sicherheits- und Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2020 bis 31.12.2023	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 804.799,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Markus Löbrich	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

1. Teil: In unseren bisherigen Studien konnten wir zeigen, dass resektierte DSBs in BRCA2-defizienten Zellen während der Mitose über den Weg des Pol θ -vermittelten Alt-NHEJ repariert werden können. Ein Verlust von Pol θ führt in diesen Zellen zu persistierenden DSBs, zur Ausbildung von Mikrokernen und letztlich zum Zelltod. Dies kann auch die beschriebene synthetischen Letalität von BRCA2 und Pol θ erklären. In unseren fortlaufenden Studien möchten wir nun untersuchen, ob eine Pol θ -vermittelte Reparatur in der Mitose auch möglich ist, wenn andere HR-Faktoren als BRCA2 defekt sind. Im aktuellen Berichtszeitraum haben wir zunächst die Faktoren RecQ1 und RecQ5 untersucht, die *downstream* von BRCA2 im HR-Weg des *synthesis-dependent strand-annealing* (SDSA) agieren. Eine Depletion von RecQ1 oder RecQ5 führt in der G2-Phase zu vergleichbaren Reparaturdefekten, die unreparierten Brüche scheinen aber auch hier ähnlich wie in BRCA2-defizienten Zellen während der Mitose mittels Pol θ repariert zu werden.

2. Teil: In unseren Studien zur Reparatur strahleninduzierter DSBs konnten wir zeigen, dass ATRX für einen in Wildtyp-Zellen dominierenden Unterweg der HR essentiell ist. In ATRX-defizienten Zellen erfolgt die HR dagegen nur über den SDSA-Weg, der von der Aktivität der Helikase RecQ5 abhängt. Eine RecQ5-Depletion resultiert folglich in ATRX-defizienten nicht aber in ATRX-profizienten Zellen in einem starken Reparaturdefekt für strahleninduzierte DSBs. Neben RecQ5 konnte in unseren bisherigen Studien mit RecQ1 ein weiterer Faktor identifiziert werden, der eine spezifische Funktion im SDSA-Weg hat. Sowohl nach Bestrahlung als auch nach Behandlung mit dem Topoisomerase-Inhibitor CPT zeigen ATRX-defiziente Zellen nach Depletion von RecQ1 einen vergleichbaren Reparaturdefekt wie nach RecQ5-Depletion. Im aktuellen Berichtszeitraum wurden vier RecQ1-Knock-Out-Linien generiert und die zuvor mittels RecQ1-siRNA erhaltenen Ergebnisse wurden in diesen Zellen bestätigt. Das epistatische Verhalten von RecQ1 und RecQ5 bei der Reparatur von DSBs in ATRX-defizienten Zellen wurde zudem mit Hilfe eines zellulären HR-Reportersystems belegt, welches eine quantitative Beurteilung der HR-Frequenz ermöglicht.

4. Geplante Weiterarbeiten

1. Teil: Im weiteren Verlauf des Projekts soll das Zusammenspiel von HR und Pol θ -vermittelter Reparatur während der Mitose durch die Analyse weiterer HR-Faktoren weiter charakterisiert werden.

2. Teil: Im weiteren Verlauf des Projekts soll die Funktion von RecQ1 durch die Analyse von Deletions-Mutanten genauer charakterisiert werden. Dazu haben wir bereits unterschiedliche Konstrukte für mutiertes RecQ1 generiert, die nun in RecQ1-KO-Zellen eingebracht werden sollen, um dann die Auswirkung der Expression von mutiertem RecQ1 auf das DSB-Reparaturverhalten der Zellen zu analysieren.

5. Berichte, Veröffentlichungen

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

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

Llorens-Agost M, Ensminger M, Le HP, Gawai A, Liu J, Cruz-García A, Bhetawal S, Wood RD, Heyer WD, and Löbrich M. (2021). Publisher correction: POL θ -mediated end joining is restricted by RAD52 and BRCA2 until the onset of mitosis. [doi: 10.1038/s41556-021-00797-5](https://doi.org/10.1038/s41556-021-00797-5)

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

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

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Leibniz-Institut für Alternsforschung - Fritz-Lipmann-Institut e.V. (FLI) Beutenbergstraße 11, 07745 Jena		Förderkennzeichen: 02 NUK 055A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Radiometabolom: Outside in: Wie wird die Strahlenresistenz in der S-Phase durch den Metabolismus moduliert?, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: 7. Energieforschungsprogramm „Innovation für die Energiewende“; Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2020 bis 30.06.2023	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 336.499,00 EUR	Projektleiter: PD Dr. Helmut Pospiech	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Gesamtziel des Vorhabens ist die Aufklärung des Beitrages von Stoffwechselwegen und extranukleären Signalkaskaden für die S-Phasen-spezifische Strahlenempfindlichkeit, um neue Targets für eine therapeutische Intervention zu identifizieren. Dabei sollen strahleninduzierte Veränderungen in Metabolom und zellulären Signalkaskaden während der S-Phase identifiziert und mechanistisch aufgeklärt werden. Die dadurch identifizierten extranukleären Zielmoleküle sollen dann für eine therapeutische Intervention evaluiert werden.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

- AP 1: Metabolom, Kinom und Transkriptom nach ionisierender Bestrahlung in der S-Phase
- AP2: Einfluss von extranukleären Signalkaskaden und Stoffwechselwegen auf die DNA-Reparatur und -Schadensantwort nach Bestrahlung in der S-Phase
- AP3: Einfluss von extranukleären Signalkaskaden und Stoffwechselwegen auf den DNA-Replikationsstress nach Bestrahlung
- AP4: Evaluierung der in den vorgeordneten APs identifizierten Modulatoren der Strahlensensibilität in Hinblick auf eine therapeutische Intervention

Die AP 1 und 2 werden hauptverantwortlich durch den Verbundpartner geleitet.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im hier abgefragten Berichtszeitraum (01.01.2023 – 31.12.2023) lag der Schwerpunkt der Arbeiten auf der Validierung der durch ungezielte Metabolomanalyse. Die Proben für die Metabolomanalyse wurden zuvor in Jena generiert und durch den Verbundpartner in Dresden analysiert. Dabei konnten potentielle Stoffwechselwege identifiziert werden, deren Bedeutung für die Strahlenempfindlichkeit mittels RNAi-vermitteltem Knockdown von Schlüsselgenen verifiziert wurden. Dafür wurde die Liste der möglichen Gene auf 44 beschränkt, welche die identifizierten Stoffwechselwege bestmöglich identifizieren und hohe Relevanz für das gewählte Zellmodell haben. In einen *High Content Analysis* basierten Ansatz wurden die Auswirkungen des Gen-Knock-downs auf das Zellwachstum nach ionisierender Bestrahlung im Vergleich zu nicht bestrahlten Zellen bestimmt. Basierend auf die dadurch gewonnenen Ergebnisse und den parallelen Untersuchungen unserer Partner in Dresden auf das klonogene Überleben wurden mehrere Gene und Stoffwechselwege identifiziert, die in unserem Ansatz einen deutlichen Einfluss auf die Strahlenempfindlichkeit zeigen. Um zu überprüfen, ob die identifizierten Zielgene und Stoffwechselwege potentielle Targets für eine therapeutische Intervention darstellen, wurden durch bioinformatische Analysen und Literaturarbeit pharmakologische Inhibitoren ausgewählt, welche von den Verbundpartnern weiter untersucht werden sollen.

Neben den obengenannten Arbeiten wurden weiterhin ergänzende Analysen der Zellzyklus- und Strahlen-abhängigen DNA-Schadensantwort durchgeführt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Weitere experimentelle Arbeiten sind nach Abschluss des Projektes nicht mehr geplant, es läuft jedoch noch die Aufbereitung zur zeitnahen wissenschaftlichen Veröffentlichung der Ergebnisse.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Im Berichtszeitraum sind keine Veröffentlichungen erfolgt.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Labor für Strahlenbiologie & Experimentelle Radioonkologie, Martinistr. 52, 20246 Hamburg	Förderkennzeichen: 02 NUK 055B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Radiometabolom: Outside in: Wie wird die Strahlenresistenz in der S-Phase durch den Metabolismus moduliert?, Teilprojekt B	
Zuordnung zum FuE-Programm: 7. Energieforschungsprogramm „Innovation für die Energiewende“; Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung	
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2020 bis 30.06.2023	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023
Gesamtkosten des Vorhabens: 256.960,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. rer. nat. Kerstin Borgmann

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Gesamtziel des Vorhabens ist die Aufklärung des Beitrages von Stoffwechselwegen und extranukleären Signalkaskaden für die S-Phasen-spezifische Strahlenempfindlichkeit, um neue Targets für eine therapeutische Intervention zu identifizieren. Dabei sollen strahleninduzierte Veränderungen in Metabolom und zellulären Signalkaskaden während der S-Phase identifiziert und mechanistisch aufgeklärt werden. Die dadurch identifizierten extranukleären Zielmoleküle sollen dann für eine therapeutische Intervention evaluiert werden.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

- AP 1: Metabolom, Kinom und Transkriptom nach ionisierender Bestrahlung in der S-Phase
- AP2: Einfluss von extranukleären Signalkaskaden und Stoffwechselwegen auf die DNA-Reparatur und -Schadensantwort nach Bestrahlung in der S-Phase
- AP3: Einfluss von extranukleären Signalkaskaden und Stoffwechselwegen auf den DNA-Replikationsstress nach Bestrahlung
- AP4: Evaluierung der in den vorgeordneten APs identifizierten Modulatoren der Strahlen-sensibilität in Hinblick auf eine therapeutische Intervention

Die AP 1 und 4 werden hauptverantwortlich durch den Verbundpartner geleitet.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum vom 01.01.2023 bis 30.06.2023 wurde das Projekt von Frau Sandra Classen weitergeführt. Sie hat in diesem Zeitraum ihre Dissertation fertiggestellt und eingereicht. Die Gutachten liegen bereits vor und die Disputation wird in der zweiten Jahreshälfte 2023 stattfinden. Die umfangreiche Literaturrecherche für ihre Dissertation konnte im Berichtszeitraum in einem Übersichtsartikel im Rahmen des geförderten Projektes publiziert werden.

Anhand der veränderten Metabolit-Komposition durch Bestrahlung von asynchronen Zellen wurden mittels intensiver bioinformatischer Analysen der AG Cordes relevante metabolische Enzyme identifiziert. Für einige dieser Enzyme konnte die strahlensensibilisierende Wirkung durch siRNA Screens in den AGs Cordes und Pospiech bestätigt werden. Unter diesen für die Strahlensensibilisierung relevanten, metabolischen Enzymen für die bereits pharmakologische Inhibitoren vorliegen wurden die sechs mit der stärksten Wirkung auf die Strahlenempfindlichkeit ausgewählt. Ihre Bedeutung für die zelluläre Strahlenempfindlichkeit und möglichen Auswirkungen auf DNA-Reparaturmechanismen und Replikation ist Gegenstand der laufenden Untersuchungen. Die bis zum Ende des Jahres fertiggestellten Daten werden unter Leitung von Herrn Prof. Cordes zu einer Publikation zusammengestellt und zeitnah publiziert.

4. Geplante Weiterarbeiten

1. Fertigstellung der laufenden Experimente und ihre Veröffentlichung bis Ende 2023.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Im Berichtszeitraum erfolgte die Veröffentlichung der geförderten Mitarbeiterin und allen Kooperationspartnern:

Classen S, Petersen C, **Borgmann K**. Crosstalk between immune checkpoint and DNA damage response inhibitors for radiosensitization of tumors. *Strahlenther Onkol.* 2023 Jul 7. Impact factor 4.033

Partial Reduction in BRCA1 Gene Dose Modulates DNA Replication Stress Level and Thereby Contributes to Sensitivity or Resistance. Sandra Classen, Elena Rahlf, Johannes Jungwirth, Nina Albers, Luca Philipp Hebestreit, Alexandra Zielinski, Lena Poole, Marco Groth, Philipp Koch, Thomas Liehr, Stefanie Kankel, **Nils Cordes**, Cordula Petersen, Kai Rothkamm, **Helmut Pospiech**, and **Kerstin Borgmann**. *J Mol Sci.* 2022 Nov 1;23(21):13363. Impact factor 6.208

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Technische Universität Dresden, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, OncoRay, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 055C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Radiometabolom: Outside in: Wie wird die Strahlenresistenz in der S-Phase durch den Metabolismus moduliert?, Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: 7. Energieforschungsprogramm „Innovation für die Energiewende“; Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2020 bis 31.03.2024	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 337.786,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. med. Nils Cordes	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Gesamtziel des Vorhabens ist die Aufklärung des Beitrages von Stoffwechselwegen und extranukleären Signalkaskaden für die S-Phasen-spezifische Strahlenempfindlichkeit, um neue Targets für eine therapeutische Intervention zu identifizieren. Dabei sollen strahleninduzierte Veränderungen in Metabolom und zellulären Signalkaskaden während der S-Phase identifiziert und mechanistisch aufgeklärt werden. Die dadurch identifizierten extranukleären Zielmoleküle sollen dann für eine therapeutische Intervention evaluiert werden.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

AP 1: Metabolom, Kinom und Transkriptom nach ionisierender Bestrahlung in der S-Phase

AP2: Einfluss von extranukleären Signalkaskaden und Stoffwechselwegen auf die DNA-Reparatur und -Schadensantwort nach Bestrahlung in der S-Phase

AP3: Einfluss von extranukleären Signalkaskaden und Stoffwechselwegen auf den DNA-Replikationsstress nach Bestrahlung

AP4: Evaluierung der in den vorgeordneten APs identifizierten Modulatoren der Strahlensensibilität in Hinblick auf eine therapeutische Intervention

Die AP 1 und 4 werden hauptverantwortlich durch den Verbundpartner geleitet.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im hier abgefragten Berichtszeitraum (01.01.2023 – 30.06.2023) arbeitete Fr. Rocio Martesanz-Sanchez weiterhin als Doktorandin auf dem Projekt, welches nach der Bestätigung der kostenneutralen Verlängerung Ende 03/2024 beendet sein wird.

Die Analyse der durchgeführten Metabolommessungen wurde weiter verfeinert und mit einem am Ende des letzten Berichtszeitraums durchgeführten Screen verknüpft. Es konnten potentielle Stoffwechselwege identifiziert werden, die nun in weiteren Experimenten validiert werden. In Dresden bestand das weitere Vorgehen aus dem o.g. Screen in Form eines RNAi-basierten Knockdownscreens für die zentralen Enzyme der identifizierten Stoffwechselwege. Endpunkt dieses Assay war die Koloniebildungsfähigkeit ohne und in Kombination mit Bestrahlung. Dieser Datensatz wurde mit Datensätzen aus Jena und Hamburg abgeglichen und ergab übereinstimmende Erkenntnisse. Die hier identifizierten Proteine beeinflussten sowohl Koloniebildungsfähigkeit als auch Proliferation. Essential für uns war es, hemmbare Enzyme in den Screen mit einzuschließen. Ein Inhibitor-Screen in Hamburg bestätigte zum Großteil die Daten unseres RNAi-Screens. Im Folgenden fokussieren wir uns auf ein von uns identifiziertes, zentrales Enzym im oxidativen Stoffwechsel und werden dies mittels pharmakologischer Inhibitoren in einem Panel humaner triple-negativer Mammakarzinomzellmodelle hemmen. Des Weiteren planen wir die Durchführung einer targeted Metabolomanalyse zur detaillierten Aufklärung des Stoffwechselweges, in welches unser identifiziertes Hauptenzym eingebunden ist. Abschließend werden die Daten in einem wissenschaftlichen Manuskript zusammengefasst und zur Publikation eingereicht.

Am 03. und 04. Juli 2023 trafen sich Fr. Prof. Borgmann und Hr. Prof. Cordes in Hamburg zur intensiven Datenbesprechung und –auswertung, welche in einem ersten Entwurf des o.g. Manuskripts mündete. Entsprechend unterschiedlicher Thematiken während dieses Treffens wurden Hr. PD Pospiech und Doktoranden aus Dresden und Hamburg online zugeschaltet.

4. Geplante Weiterarbeiten

Auf Basis des RNAi-Screens führt die Doktorandin die weiteren, im Antrag skizzierten Experimente mittels pharmakologischer Inhibierung in einer größeren Anzahl an humanen Mammakarzinomzellmodellen durch. Vom beschriebenen Untersuchungsprogramm wird nicht abgewichen. Die geplanten Versuche werden innerhalb der bewilligten, kostenneutralen Verlängerung abgeschlossen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

In dem Berichtszeitraum ist die folgende Veröffentlichung unter Hamburger Führung erfolgt.

Classen S, Rahlf E, Jungwirth J, Albers N, Hebestreit LP, Zielinski A, Poole L, Groth M, Koch P, Liehr T, Kankel S, Cordes N, Petersen C, Rothkamm K, Pospiech H, Borgmann K. Partial Reduction in BRCA1 Gene Dose Modulates DNA Replication Stress Level and Thereby Contributes to Sensitivity or Resistance. *Int J Mol Sci.* 2022 Nov 1;23(21):13363. doi: 10.3390/ijms232113363.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Helmholtz-Zentrum Dresden – Rossendorf e.V., Bautzner Landstr. 400, 01328 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 057A
Vorhabensbezeichnung/Thema: Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorporationsmitteln, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2020 bis 31.08.2024	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 673.430,00 EUR	Projektleiter: Dr. Astrid Barkleit	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

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

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

TP3/AP1: Die Ergebnisse der Wirkung von Uran(VI) auf renale Zellen von Menschen (HEK-293) und Ratten (NRK-52E) wurden für eine Veröffentlichung aufbereitet und in einem Manuskript zur Einreichung zusammengefasst.

TP3/AP2: Versuche zum Einfluss der (potenziellen) Dekorationsmittel Editronsäure (HEDP) und 3,4,3-LI(1,2-HOPO) (HOPO) auf die Speziation von Uran unter physiologisch relevanten pH-Bedingungen wurden fortgesetzt (HEDP) bzw. begonnen (HOPO). HEDP weist dabei im gesamten pH-Bereich von 1 – 9 eine Komplexierung mit Uran auf. Darüber hinaus deuten die TRLFS-Ergebnisse auf die Bildung von zwei U(VI)-HEDP-Spezies mit einem Verhältnis von $[U(VI)]/[HEDP] = 0,4$ bzw. $2,0$ hin. Dies muss jedoch weiter mittels NMR-Spektroskopie untersucht werden. In den Biofluiden des Verdauungssystems findet eine Komplexierung von U(VI) mit HEDP nur im Speichel statt. Der Ligand HOPO bewirkt ein starkes Quenchen der Lumineszenzintensität, weswegen Untersuchungen zur Komplexierung mittels TRLFS nicht möglich sind. Jedoch konnte mittels UV/VIS-Spektroskopie die Komplexierung von HOPO mit U(VI) untersucht werden.

TP3/AP4: Die Untersuchungen zur Dekorationswirkung wurden an stark vereinfachten Biofluiden fortgesetzt. Durch entsprechende Vorversuche und anhand von Literaturdaten wurden Phosphat und Mucin als relevanteste Bindungspartner für Eu(III) identifiziert. Anschließend wurden konzentrationsabhängige Experimente mit diversen potentiellen und aktuell eingesetzten Dekorationsmitteln (EDTA, EGTA und DTPA) durchgeführt. Diese zeigen nach vorläufigen Analysen keine eindeutige Korrelation zwischen thermodynamischen bzw. chemischen Gesichtspunkten (wie z.B. Komplexbildungskonstante oder Zähigkeit des Liganden) und dessen wirksamer Konzentration.

Die Synthese eines 9-fach koordinierenden Liganden aus der Familie der Aminopolycarboxylate verlief erfolgreich (Nachweis mittels NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie). Erste pH-abhängige TRLFS-Messungen zeigen die Bildung eines Komplexes zwischen Ligand und Eu(III) im Bereich über pH 6. Der gebildete Komplex zeigt ein stark aufgespaltenes Emissionsspektrum sowie wie erwartet eine lange Lebensdauer (ca. $1200 \pm 100 \mu s$).

Während des Forschungsaufenthaltes eines PhD an der Purdue University wurden Experimente zur Synthese von Uran-Pnictogen-Komplexen begonnen. Diese sollen zum grundlegenden Verständnis von Actinid-Pnictogen-Verbindungen beitragen, wie sie nach Inkorporation entsprechender Metalle mit den im Verdauungssystem vorhandenen Phosphaten, Aminosäuren und ggf. auch Nitraten vorkommen können.

TP3/AP6: Experimente zur Identifizierung des im Speichel gebildeten Urankomplexes und dessen Stabilitätskonstante wurden begonnen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Wechselwirkung der Liganden HEDP und HOPO mit Uran sowie in Gegenwart der natürlichen Liganden in den Biofluiden soll mittels TRLFS, UV/VIS- und NMR-Spektroskopie weiter untersucht werden. Darüber hinaus sollen thermodynamische Daten der mit den Dekorationsmitteln gebildeten U(VI)-Komplexe ermittelt werden. Die Zellexperimente werden in Kooperation mit dem Verbundpartner TUD fortgesetzt.

Die Ligandaustauschreaktionen (Dekorationsmittel vs. Bioliganden) an Eu(III) werden auf eine komplexere Zusammensetzung der Biofluide und auf weitere potentielle Dekorationsmittel (HOPO, neu synthetisierter 9-zähliger Aminocarboxylat-Ligand) ausgeweitet. Die Synthese und Charakterisierung von Uran-Pnictogen-Komplexen im Rahmen des Forschungsaufenthaltes an der Purdue University wird fortgesetzt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Friedrich, S.; Sieber, C.; Drobot, B.; Tsushima, S.; Barkleit, A.; Schmeide, K.; Stumpf, T.; Kretzschmar, J.: *Eu(III) and Cm(III) Complexation by the Aminocarboxylates NTA, EDTA, and EGTA Studied with NMR, TRLFS, and ITC – An Improved Approach to More Robust Thermodynamics*. *Molecules* 28(12), **2023**, 4881.

Barkleit, A.: RADEKOR - Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorationsmitteln. KERNthemen2023 - Impulse. Kompetenzen. Projekte. 03.-04.05.2023, Dresden. Vortrag

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Technische Universität Dresden Professur für Radiochemie, Sachgebiet Strahlenschutz		Förderkennzeichen: 02 NUK 057B
Vorhabensbezeichnung/Thema: Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorporationsmitteln, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2020 bis 31.03.2024	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2022	
Gesamtkosten des Vorhabens: 933.486,00 EUR	Projektleiter: Dr. Anne Heller	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im AP 2 wurden mittels verschiedener Bioassays die Apoptose und Nekrose sowie die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) in Ba-, Eu- und U-exponierten Nierenzellen untersucht. Dabei zeigten sich bei den drei Elementen unterschiedliche Effekte. Ba-exponierte Zellen weisen keine erhöhte Apoptose/Nekroserate und nur leicht erhöhte ROS-Bildung auf. Eu-exponierte Zellen zeigen dagegen eine Erhöhung der Apoptoserate und vermehrte ROS-Bildung. In U-exponierten Zellen wiederum wurde bei 1 - 7 h eine Zunahme der Apoptose, bei 7 - 24 h dagegen eine Zunahme der Nekrose gemessen, außerdem starke erhöhte ROS-Bildung. In Kombination mit den fluoreszenzmikroskopischen Aufnahmen der exponierten Zellen und den Zellvitalitätskurven lassen sich folgende Wirkmechanismen vermuten: i) Ba ist nicht zytotoxisch, stört aber die Regulierung des osmotischen Drucks der Zellen, wodurch sie leicht anschwellen, ii) Eu wirkt zytotoxisch und induziert Apoptose sowie vermehrte ROS-Bildung, iii) U wirkt zytotoxisch und induziert Apoptose sowie sekundäre Nekrose oder aber Pyroptose. Die Effektstärke folgt dabei immer der Reihenfolge: Ba << Eu < U. Die Zytotoxi-

tät nimmt dabei proportional mit der intrazellulär aufgenommenen Metallkonzentration zu. Die Publikation zur Zytotoxizität von Eu, U(VI) und Ba ist nahezu abgeschlossen.

Des Weiteren erfolgten im AP 2 erste Experimente zur Zytotoxizität von radioaktivem ^{243}Am auf Nierenzellen in Abhängigkeit von der Zeit und der Konzentration des Radionuklids. Es wurden Dosis-Wirkungs-Kurven und EC_{50} -Werte für 7 und 24 h ermittelt. ^{243}Am weist dabei eine deutlich stärkere Wirkung als das inaktive Analogon Eu oder das natürliche U auf. Erste Ergebnisse der Bioassays deuten auf eine deutlich stärkere Erhöhung der Apoptoserate durch Am hin. Erste Gamma-Messungen in Überständen und Zelllysaten legen zudem eine intrazelluläre Aufnahme von $\leq 1\%$ der applizierten Aktivität nahe.

Im AP 4 wurden die Wachstumskurven von Darmzellen aufgenommen und die Zytotoxizität von Ba und Eu auf diese Zellen bestimmt. Die ermittelten Dosis-Wirkungs-Kurven und EC_{50} -Werte sind für beide Elemente mit denen von Nierenzellen vergleichbar. Erneut zeigte Ba keine und Eu eine moderate zytotoxische Wirkung.

Im Juni wurde das Projekttreffen des Verbundes inkl. Workshop zur Zellkultur ausgerichtet.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im AP 2 wird die Zytotoxizität von ^{243}Am auf Nierenzellen in Anwesenheit der Dekorationsmittel (DM) DTPA und dem von den Projektpartnern der LUH synthetisierten 3,4,3-(LI-1,2-HOPO) bestimmt. Hierzu werden das Radionuklid und das DM zeitgleich appliziert und die Zellen 7 bzw. 24 h inkubiert. Es erfolgt eine real-time-Messung der Zellvitalität nach 1, 2, 4, 6, 7 und 24 h. Die Aktivität in den Überständen und Zelllysaten wird am Endpunkt (7 oder 24 h) mittels Gammacounter bestimmt. ^{243}Am -exponierte Zellen in Ab- und Anwesenheit werden mit Fluoreszenzfarbstoffen selektiv gefärbt und anschließend mikroskopiert, zudem werden mittels Bioassays Veränderungen in der Apoptose- und Nekroserate untersucht. Analoge Experimente werden dann mit Ba, Eu und U sowie DTPA und 3,4,3-(LI-1,2-HOPO) durchgeführt. Alternativ wird auch das von den Projektpartnern des HZDR synthetisierte EG-TA verwendet. Diese Untersuchungen sollen Aufschluss über den Einfluss der DM auf die Zellvitalität und die intrazelluläre Aufnahme sowie einen möglichen zytoprotektiven Effekt geben. Des Weiteren sind TEM-Aufnahmen Eu-exponierter Nierenzellen geplant.

Da die verwendete ^{243}Am -Lösung ca. 1 % ^{243}Cm enthält werden für AP2 und AP5 die Überstände und Zelllysate exponierter Nierenzellen mittels TRLFS untersucht. Dies soll Aufschluss über mögliche Speziationsunterschiede im Zellmedium und in Zellsuspension geben sowie Veränderungen in der Speziation durch das DM geben.

Im AP 3 muss eine neue Charge Leberzellen beschafft und die Wachstumskurve bestimmt werden und im AP 4 wird der Effekt von U auf Darmzellen bestimmt. Anschließend werden analog der Nierenzellen ausgewählte Experimente mit DM durchgeführt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Heller, Anne; Senwitz, Christian; Foerstendorf, Harald; Tsushima, Satoru; Holtmann, Linus; Drobot, Björn; Kretschmar, Jérôme (2023): *Europium(III) Meets Etidronic Acid (HEDP): A Coordination Study Combining Spectroscopic, Spectrometric, and Quantum Chemical Methods*. *Molecules* 28 (11)

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Leibniz Universität Hannover		Förderkennzeichen: 02 NUK 057C	
Vorhabensbezeichnung: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorporationsmitteln (RADEKOR)			
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlegende FuE-Arbeiten in der nuklearen Sicherheitsforschung und der Strahlenforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt			
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2020 bis 31.12.2023		Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 391.375,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. C. Walther	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

AP 1: Umfassende Literaturrecherche

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

AP 3: Charakterisierung von Referenzverbindungen mit massenspektrometrischen Methoden

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP 2: Zur Strukturaufklärung und Charakterisierung wurden Ra(II)/Ba(II)-haltige Komplexe mit 18-Krone-6 und Alginsäure synthetisiert. Die so hergestellten Komplexe wurden mit Infrarotspektroskopie (IR) und Kernspinresonanzspektroskopie (NMR) untersucht. Die Synthese von 3,4,3-(LI-1,2-HOPO) wurde erfolgreich abgeschlossen und der Ligand an die Projektpartner (HZDR und TU Dresden) weitergegeben. Weiterhin wurde zum Vergleich mit der Synthese eines weiteren Liganden - 3,4,3-LI(1,2-Me-3,2-HOPO) – begonnen. Jedoch muss für diesen im Vorfeld die Synthese des Startmaterials vorgeschaltet werden.

AP 3: Als Vertreter der Kronenether wurden Referenzverbindungen von Barium mit 18-Krone-6 charakterisiert. Neben seiner Selektivität von Radium/Barium gegenüber Calcium wurde dieser Komplexbildner wegen seiner breiten kommerziellen Verfügbarkeit und bereits bekannten thermodynamischen Daten verwendet.

AP 4: Für die Modellierung der Speziation in Biofluiden wurde das UBM-Protokoll in PhreeqC implementiert. Das Modell ermöglicht die Speziesbestimmung sowohl in An- als auch Abwesenheit von Dekorporationsmitteln wie EDTA, DTPA, 18-Krone-6 oder MgSO₄. In den Simulationen scheinen anorganische Spezies, allen voran das Ra²⁺, zu dominieren. EDTA zeigt, in Übereinstimmung mit den ESI-MS Messungen, keine signifikante Wirkung auf die Speziation von Radium/Barium. Kronenether hingegen könnten einen Effekt auf die Komplexbildung des Radiums zeigen. Für die Modellierung der Proteine wurden weitere Batchversuche durchgeführt. In der Modellierung mittels PhreeqC werden diese allerdings noch nicht berücksichtigt.

zu TP 6: In Vorbereitung wurden zwei Chargen Paranüsse von unterschiedlichen Anbietern auf ihren Bariumgehalt hin untersucht. Sie enthielten im Mittel circa 750 µg/g respektive 1200 µg/g Barium.

4. Geplante Weiterarbeiten

- Die Synthese Ra(II)/Ba(II)-haltiger Komplexe soll mit weiteren Liganden fortgeführt werden. Möglicherweise Experimente mit weiteren spezialisierten Kronenethern.
- Charakterisierung von Referenzverbindungen mit Radium.
- Die Speziation von Barium und Radium im Biofluidsystem in Abhängigkeit von Komplexbildnern soll fortgeführt werden.
- Extraktion bariumhaltiger Verbindungen aus Paranüssen mit verschiedenen Extraktionsmitteln sowie Messungen von Biofluiden nach Durchmischung mit Paranüssen.
- Weiterentwicklung der Modellierung der Proteinsorption von Radium.
- Synthese nicht kommerziell erhältlicher Kronenether zur Komplexbildung von Radium.
- Analyse der Selektivität des 3,4,3-(LI-1,2-HOPO) Liganden für Ba und Ra und seiner Affinität gegenüber anderen Radionukliden.
- Fortsetzung der Synthese des 3,4,3-LI(1,2-Me-3,2-HOPO)-Liganden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Konferenzvortrag auf der DPG-Frühjahrstagung SAMOP 2023 mit dem Titel „Mass spectrometric determination of the speciation of radium in the human digestive tract using ESI-MS“

Konferenzvortrag auf der 3rd International Conference on Radioanalytical and Nuclear Chemistry 2023 / Budapest, Hungary „Speciation and transfer of radionuclides in humans with special reference to decorporation agents“

Poster auf dem 10. RCA-Workshop 2023 in Dresden „Speziation und Charakterisierung von Ra(II) im menschlichen Verdauungssystem und Synthese potentieller Komplexbildner“

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: VKTA – Strahlenschutz Analytik Entsorgung Rossendorf e.V., D-01328 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 057D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorporationsmitteln, Teilprojekt D		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2020 bis 31.12.2023	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 406.245,00 EUR	Projektleiter: Dr. Diana Walther	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Das Teilprojekt D des Verbundprojektes umfasst folgende Teilaufgaben:

- 1) Zur Bestimmung sehr kleiner Aktivitätskonzentrationen von ^{228}Ra im Urin werden methodische Arbeiten zur Optimierung einer vorhandenen Methode durchgeführt, um ein für den Routinebetrieb geeignetes radiochemisches Trennverfahren zu entwickeln.
- 2) Den unter Punkt 4 geplanten Probandenstudien geht die Beschaffung von Paranüssen und geeigneten Heilwässern voran. Zur Charakterisierung der Nahrungsmittel und gleichzeitiger Validierung werden ^{226}Ra und ^{228}Ra mit den entsprechend optimierten Methoden bestimmt und die Analysenwerte mittels Gammaskpektrometrie überprüft.
- 3) Die sorgfältige Vorbereitung der Probandenstudien (Punkt 4) umfasst die Werbung von potentiellen Teilnehmern und deren ausführliche Information über Ablauf und notwendige Aufgaben sowie die Bereitstellung der notwendigen Sachmittel (Behälter für 24-h-Ausscheidungsproben, Protokolle) in ausreichender Menge.
- 4) In zeitlich genügendem Abstand werden zwei Probandenstudien mit denselben Teilnehmern durchgeführt, in deren Verlauf eine definierte Menge an Paranüssen bzw. Heilwasser zu einem definierten Zeitpunkt verzehrt wird. Nach einem vorgegebenen Zeitplan werden über einen Zeitraum von ca. 35 Tagen 24-h-Ausscheidungsproben (Urin, Stuhl) gesammelt und in sogenannten Verzehrprotokollen die aufgenommenen Nahrungsmittel dokumentiert.
- 5) Den Probandenstudien schließt sich die sorgfältige Analyse von ^{226}Ra und ^{228}Ra mittels Gammaskpektrometrie, Alphaspektrometrie und α -Messung nach radiochemischer Trennung an.
- 6) Aus den Aktivitätswerten werden die täglichen Ausscheidungsraten, die auf die verzehrte Aktivität normierten Ausscheidungsraten sowie der zeitliche Verlauf der Ausscheidungsraten von ^{226}Ra und ^{228}Ra bestimmt.

7) In enger Zusammenarbeit mit den anderen Teilprojekten werden radiochemische Analysen von Radiumisotopen und ICP-MS-Messungen dreiwertiger Lanthanide durchgeführt sowie Paranüsse und Heilwässer für weiterführenden Untersuchungen zur Verfügung gestellt.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

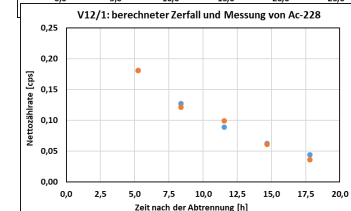
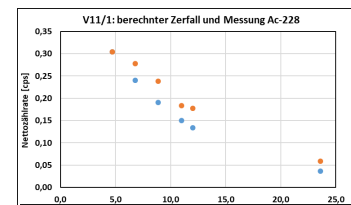
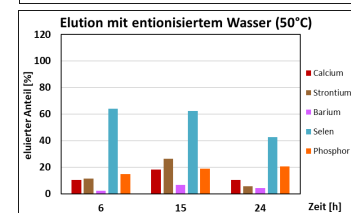
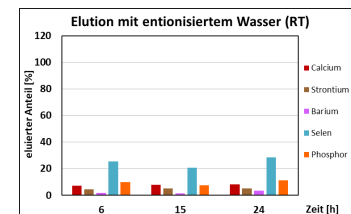
Auf der Suche nach einem geeigneten Mineral- bzw. Heilwasser sind zwei weitere Proben (W5 und W6) analysiert worden, von denen Probe 3133.W5 aufgrund seiner Aktivitätskonzentrationen von 2,05 Bq/l ^{226}Ra und 1,16 Bq/l ^{228}Ra gut geeignet ist, aber die eingeschränkte Verfügbarkeit macht die Beschaffung schwierig.

Probe	$c_i(^{226}\text{Ra})$	$u(c_i)$	$c_i(^{228}\text{Ra})$	$u(c_i)$	$c_i(^{228}\text{Th})$	$u(c_i)$
	[Bq/l]	[Bq/l]	[Bq/l]	[Bq/l]	[Bq/l]	[Bq/l]
3133.W1	< 0,042		0,0377	0,0068	0,0117	0,0023
3133.W2	0,131	0,028	0,0100	0,0029	0,0067	0,0015
3133.W3	< 0,098		0,0324	0,0058	0,0081	0,0021
3133.W4	< 0,038		< 0,011		< 0,0038	
3133.W5	2,05	0,21	1,16	0,10	0,234	0,017
3133.W6	< 0,053		< 0,012		< 0,0048	

Da die Suche nach einem geeigneten Mineral- oder Heilwasser in ausreichender Menge für die Durchführung der zweiten Verzehrstudie bisher nicht erfolgreich war, ist nach einer anderen Möglichkeit gesucht worden. In ernährungswissenschaftlichen Referenzen wird oft das Einweichen von Nüssen und Cerealien in wässrigen Medien beschrieben, um den enzymatischen Abbau von Phytinsäure auszulösen, die als sog. Antinährstoff an der schlechten Resorption von Spurenelementen (z.B. Ca, Mg, Fe, Zn, Mn) im Dünndarm beteiligt ist. Daher sind Elutionsversuche an gehackten Paranüssen unter Variation von Lösungsmittel, Zeit und Temperatur durchgeführt worden. Als Lösungsmittel sind entionisiertes und Leitungswasser, 1% NaCl-Lösung sowie 0,01 M HCl, 0,1 M HCl und 1 M HCl gewählt worden. Die Experimente wurden bei Raumtemperatur (RT) und 50°C über drei verschiedene Zeitperioden (6 h, 15 h, 24 h) durchgeführt.

In den Eluaten wurden die Erdalkalielemente Ca, Sr und Ba sowie Se und P mittels ICP-MS bestimmt. Die dargestellten Diagramme zeigen exemplarisch die Ergebnisse für die untersuchten Elemente bei RT bzw. 50°C mit entionisiertem Wasser. Von den Erdalkalielelementen wird Calcium sowohl bei RT als auch bei 50°C am stärksten eluiert. Von den fünf untersuchten Elementen wird Selen am stärksten eluiert. Für alle Elemente ist die Elution bei 50°C höher als bei RT.

Für die Entwicklung und Optimierung der radiochemischen Methode zur Bestimmung von ^{228}Ra in Urin wurde trotz der guten Ergebnisse mit der Kombination TEVA/Dowex 50Wx8/DGA (V11/1) eine weitere Variante mit TEVA- und RE-Resin (V12/1) getestet, da sie eine schnellere Abtrennung und Messung von ^{228}Ac ermöglicht. Die Übereinstimmung zwischen theoretischem und tatsächlich gemessenem Zählraten ist noch besser als bei der ersten Variante.



4. Geplante Weiterarbeiten

Die Interessenten werden eingeladen und mit einer umfassenden Präsentation über das Verbundprojekt im Allgemeinen, das Teilprojekt TP1 im besonderen sowie Zweck, Umfang und Ablauf der beiden Verzehrstudien informiert.

Im Rahmen des gemeinsam bearbeiteten Teilprojektes TP6 werden Paranussproben in geeigneter Form vorbereitet, entsprechend gamma-spektrometrisch und hinsichtlich der Elementzusammensetzung charakterisiert und an die Partner von HZDR und TUD für Experimente zur Simulation der Verdauung sowie zur Aufnahme in Zellen übergeben.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Sondervermögen Großforschung beim Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Hermann-von-Helmholtz-Platz 1, 76344 Eggenstein-Leopoldshafen		Förderkennzeichen: 02 NUK 057E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorporationsmitteln , Teilprojekt E		
Zuordnung zum FuE-Programm: Bekanntmachung zur Förderung von Zuwendungen im Rahmen des 7. Energieforschungsprogramms der Bundesregierung „Innovationen für die Energiewende“, Bundesanzeiger vom 18.02.2019		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2020 bis 31.12.2023	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 317.343,00 EUR	Projektleiter: S.S. Ottenburger	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Obwohl 2020 ein Doktorand akquiriert werden konnte, verzögerte sich Pandemie bedingt seine Anstellung. Aufgrund von Corona Vorschriften und Visum Regelungen, konnte er seine Projektarbeit erst im März 2021 starten. Um die Doktorarbeit sowie das Projekt erfolgreich zu beenden ist ein Antrag auf eine kostenneutrale Verlängerung vorgesehen.

Teilprojekt 5:

Im Berichtszeitraum wurden folgende Arbeiten durchgeführt:

- 1) Die Literaturstudie wurde erfolgreich beendet
- 2) Nachdem die biokinetischen Modelle der ICRP für Americium (Am) erfolgreich in die Software SAAM 2 implementiert worden ist (Ergebnisse der entwickelten Modelle stimmen mit ICRP Datensätzen überein), wurde eine Einschränkung der Software auf 500 Iterationen festgestellt. Durch Automatisierung ist eine Erweiterung auf 10.000 Iterationen möglich.
- 3) Während eines mehrwöchigen Aufenthalts am United State Transuranium Registry (USTUR) wurden Falldaten zur Am-Dekorporation mittels DTPA (aus der IDEA-Datenbanken) in eine digitalisierte Form überführt. Somit können Transportraten aus dem DTPA-Modell durch vorhandene Falldaten modifiziert werden und Transferraten für den Transport von DTPA zwischen verschiedenen Kompartimenten simuliert werden.
- 4) Ein Besuch beim Los Alamos National Laboratory (LANL) und die Sichtung von Daten dort brachte das Ergebnis, dass diese für das vorhandene Modell keine Fortschritte bringen.
- 5) Ein interessanter Aspekt bei der DTPA Dekorporation ist, ob diese intra- oder extrazellulär erfolgt. Auf Grund von existierenden Tierexperiment-Studien wurde formuliert, dass das DTPA Zellwände nicht durchdringt. Nach Diskussion dieser Annahme mit den Kollegen*innen der EURADOS Plattform ergab sich daraus die Frage, inwieweit bei dem Am-Modell zwei Kompartimente für die Leber berücksichtigt werden müssen.

Teilprojekt 6:

Zur Bearbeitung des Teilprojekts 6 müssen zuerst die Teilprojekte 1-5, die in den verschiedenen teilnehmenden Institutionen mit Verzögerungen behaftet sind, erfolgreich beendet werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

Teilprojekt 5:

Im Rahmen eines zweiten Forschungsaufenthalts am USTUR werden weitere Daten der umfangreichen Datenbank extrahiert und auf das Modell angewandt.

In einem nächsten Schritt sollen Informationen über die chemische Natur einzelner Modellkomponente berücksichtigt werden und physiologische Erkenntnisse über Speziationen von Aktiniden im Körper in das Modell integriert werden

Hierzu werden die in den anderen TP gewonnenen Daten zur Speziation von Am im Körper und die Wechselwirkung mit DTPA verwendet.

Teilprojekt 6:

Nach Abschluss der Arbeiten in den TP 1-5 werden alle Verbundpartner*innen mit ihren jeweiligen Ergebnissen das abschließende Teilprojekt 6 gemeinsam bearbeiten können. Es ist daher mit einer Verzögerung zu rechnen, die durch eine kostenneutrale Verlängerung des Projekts ausgeglichen werden kann.

6. Berichte, Veröffentlichungen

Vortrag Niranjan Chavan „Biokinetic Modelling of Americium in Presence of DTPA“
EURADOS Annual Meeting, 12.-15. Juni 2023, Porto/Portugal

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Seminarstr. 2, 69117 Heidelberg / Kirchhoff-Institut für Physik		Förderkennzeichen: 02 NUK 058A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt NANOSTRANG: Einflüsse strahleninduzierter, multipler und einzelner spezifisch-targetierter DNA-Strangschäden auf die übergeordnete meso- und nanoskalige Chromatinarchitektur und die Topologie von Reparaturfoci, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlegende FuE-Arbeiten auf den Feldern der Reaktorsicherheits-, Entsorgungs- und Strahlenforschung mit dem Ziel der gezielten Nachwuchsförderung zwecks Kompetenzerhalts		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2020 bis 31.03.2024	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 361.100,00 EUR	Projektleiter: apl. Prof. Dr. Michael Hausmann	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

DNA-Schäden werden in Zellkernen lokal induziert (Koop. Teilprojekt Jülich). Die Auswahl der Schadensorte erfolgt (sequenz)spezifisch an definierten Orten (z.B. Gene, strukturierende Elemente, etc.), so dass einzelne und multiple Schäden induziert werden. Mittels hochauflösender Mikroskopie, d.h. Mehrfarben-Fluoreszenz-Lokalisationsmikroskopie (sowie Elektronenmikroskopie in Teilprojekt Homburg) werden topologische Chromatinveränderungen nach der Schädigung und während der folgenden Reparatur am Schadensort und in der näheren und ferneren Umgebung untersucht. Hierzu werden Hetero- und Euchromatin mittels Antikörper sowie Sequenzen (SINEs, LINEs) mit fluoreszenten Oligonukleotiden spezifisch markiert und analysiert. Topologien der Strangbrüche (Bruchenden), Targetregionen (γ H2AX-Foci) und Reparaturfoci (Rekrutierungsorte von Reparaturproteinen) werden mittels mathematischer Verfahren quantifiziert. Durch systematischen Vergleich werden charakteristische Parameter der Chromatin- und Reparaturfoci-Architektur ermittelt und ihre Bedeutung für den Reparaturverlauf und die Strahlenresistenz/-empfindlichkeit von Zellen und Gewebe erforscht.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

- G1 Etablierung derselben geeigneten Zelllinien in allen Partnerlaboratorien.
- H1 Bestimmung algebraischer Topologien von γ H2AX Clustern in Bezug zu benachbarten Chromatinregionen (Hetero-, Euchromatin, SINEs, LINEs).
- H2 Bestimmung und Topologien initialer Reparaturproteine in Korrelation zu γ H2AX Topologien/Korrelation von γ H2AX und lokaler Reparaturweg-Entscheidung.
- H3.1 Bestimmung von Topologien und Netzwerkcharakteristika von Chromatinkonformationen in potentiellen Schadensbereichen (Kontrollen ohne Strahlenexposition).
- H3.2 Bestimmung von Topologien und Netzwerkcharakteristika von Chromatinkonformationen in geschädigten Bereichen nach Strahlenexposition.
- H4 Bestimmung von Topologien von Chromatinkonformationen in den zu Schadensregionen komplementären Bereichen.
- H5 Optimierung der SMLM Beleuchtung.
- G2 gemeinsame Erstellung von Zusammenfassungen (Berichten) und Publikationen.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

a) H1, H2, H3 H4: Aufgrund der besonderen Eigenschaften der zentral im Projekt verwendeten Jurkat-Zellen und deren Chromatin-Organisation bzw. Reorganisation wurden die Auswertelgorithmen zur topologischen Analyse um Verfahren des Persistent-Imaging und Principal Component Analysis (Hauptkomponenten-Analyse) erweitert, getestet (siehe Publikation A) und für verschiedenen Markerkonfigurationen angewendet.

b) H3.1: Es wurden Chromatin-Netzwerke (Heterochromatin-Markierung H3K9me3) von unbestrahlten Zellen für verschiedene Zelllinien hinsichtlich Persistenter Homologie, Persistentem Imaging und Hauptkomponentenanalyse untersucht. Im Netzwerk-Merkmalraum der 0. und 1. bzw. 0. und 2. Hauptkomponente konnten die untersuchten Zelllinien klassifiziert werden. Fibroblasten verschiedenen Ursprungs sowie Fibroblasten, die nach einer quieszenten Phase reaktiviert wurden, fielen im Rahmen der Fehler auf dieselben Merkmalsparameter. Quieszente Fibroblasten waren signifikant in Richtung Tumorzellen verschoben. Tumorzellen (SkBr3 Brustkrebs, U87 Glioblastom und Jurkatzellen) zeigten deutliche Unterschiede untereinander und zu Fibroblasten. Auch nach spezifischer Markierung der Alu-Regionen (H1) konnten eindeutig unterschiedliche Hauptkomponenten für Fibroblasten und U87 Zellen gemessen werden (siehe Publikation B).

c) H3.2, H4: Nach Strahlenexposition wurde die Verteilung der Mre11 Proteine, die als indirekten „Fußabdruck“ der Chromatinverteilung angesehen werden kann, den neuen Analyseverfahren unterzogen. Es zeigte sich, dass mit N-Ionen bestrahlte Fibroblasten im Merkmalsraum der 0. und 1. Hauptkomponente während 24 Stunden Reparatur einen geschlossenen Zyklus zurücklegen und nach Abschluss der Reparatur sich nicht signifikant von der unbestrahlten Kontrolle unterscheiden.

d) H3.2, H4: Die Änderungen der Markierungsstrategie beim Projektpartner Jülich bedingte umfangreichere Vergleichs- und Kontrollmessungen. Vermessen wurden Jurkat Zell-Präparate mit ¹²⁵IUdR und nicht radioaktiver IUdR Markierung, die in früher und später S-Phase inkorporiert worden waren. Kontrollpräparate wurden mit Röntgenstrahlung (2 Gy, 3Gy und 10Gy) auf Eis bestrahlt. Erste Ergebnisse der Hauptkomponentenanalyse lassen sowohl für die mit 2 Gy Röntgenstrahlung als auch für die mit radioaktiven Jod geschädigten Zellen vermuten, dass nach Heterochromatin-Markierung oder Mre11 Markierung ebenfalls ein zyklischer Verlauf im Hauptkomponenten-Merkmalraum während der Reparatur auftritt. Allerdings erweist es sich bei den vorliegenden Ergebnissen ggf. als wünschenswert, spätere Reparaturzeiten als 5 Stunden zu berücksichtigen. Dies wurde mit dem Partner Jülich diskutiert, könnte aber schwierig werden, da dieses Teilprojekt bereits im September 2023 endet. Die Bestrahlung mit 10 Gy scheint Strukturen im Heterochromatin aufzulösen, da kein zyklischer Verlauf im Merkmalsraum festgestellt wurde.

e) H2: Erste Hauptkomponentenanalysen von γ H2AX Cluster weisen darauf hin, dass diese ebenfalls während der Reparatur im Hauptkomponenten-Merkmalraum die beiden Komponenten zyklisch durchlaufen und nach Abschluss der Reparatur dieselben topologischen Parameter zeigen wie zu Beginn. Diese Arbeiten sollen hinsichtlich der Anlagerung der Reparaturproteine 53BP1 und Mre11 weiter fortgeführt werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

H1, H2, H3, H4: Fortsetzung der Messungen und Auswertungen, insbesondere der umfangreichen Präparatesätze aus Jülich. Insbesondere topologische Analysen erfordern einen großen Aufwand an Berechnungen. Der Ergebnisse sollen schrittweise in (verbundübergreifenden) Publikationen veröffentlicht werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Artikel: A) Weidner J, Neitzel C, Gote M, Deck J, Küntzelmann K, Pilarczyk G, Falk M, Hausmann M (2023) Advanced image-free analysis of the nano-organization of chromatin and other biomolecules by Single Molecule Localization Microscopy (SMLM). Computational

and Structural Biotechnology Journal 21: 2018-2034.
<https://doi.org/10.1016/j.csbj.2023.03.009> [Zusammenfassung der neuen topologischen Algorithmen, die neue Aspekte der Datenauswertung eröffnen] /

Artikel: B) Erenpreisa J, Giuliani A, Yoshikawa K, Falk M, Hildenbrand G, Salmina K, Freivalds T, Vainshelbaum N, Weidner J, Sievers A, Pilarczyk G, Hausmann M (2023) Spatial-temporal genome regulation in stress-response and cell-fate change. *Int J Mol Sci* 24: 2658. <https://doi.org/10.3390/ijms24032658> [Zusammenfassung des Themas hinsichtlich Strahlenwirkung und Zellrespons; erste Anwendungen der neuen topologischen Algorithmen] /

Poster: C) Hausmann M, Weidner J, Sievers A, Hildenbrand G, Scherthan H, Falk M (2023) Topology and geometry of chromatin radiation damage response. 2nd Conf. "Multiscale Irradiation and Chemistry Driven Process and Related Technologies", Prag, 26. – 28. 4. 2023 [Poster: neue Softwarekonzepte zur topologischen Chromatinanalyse] /

Poster: D) Schäfer M, Scherthan H, Schumann S, Eberlein U, Port M, Hildenbrand G, Hausmann M (2023) Changes of the Genome Nano-Organization in Areas around dsDNA Damage in Leukocytes after In-Solution Irradiation with the Beta-Emitter Lu-177, ConRad 2023, München, 8. – 11. 5. 2023 [Poster: Stand Projekteils] /

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universität des Saarlandes, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie		Förderkennzeichen: 02 NUK 058B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt NANOSTRANG: Einflüsse strahleninduzierter, multipler und einzelner spezifisch targetierter DNA-Strangschäden auf die übergeordnete meso- und nanoskalige Chromatinarchitektur und die Topologie von Reparaturfoci, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlegende FuE-Arbeiten auf den Feldern der Reaktorsicherheits-, Entsorgungs- und Strahlenforschung mit dem Ziel der gezielten Nachwuchsförderung zwecks Kompetenzerhalts		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2020 bis 31.03.2024	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 244.868,40 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Claudia E. Rube	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Die strahleninduzierte Schädigung der genomischen DNA verändert lokal und meistens auch weitreichend die Chromatin-Architektur im Zellkern. Im Rahmen des Verbundprojektes werden einzelne und multiple DNA-Schadensereignisse an definierten Stellen im Euchromatin oder Heterochromatin induziert (Teilprojekt Jülich). Mittels hochauflösender Mikroskopie-Techniken, d.h. Mehrfarben-Fluoreszenz-Lokalisationsmikroskopie (Teilprojekt Heidelberg) sowie Elektronenmikroskopie (Teilprojekt Homburg) werden topologische Chromatin-Veränderungen nach der DNA-Schädigung und während der folgenden Reparatur am Schadensort und in der Chromatin-Umgebung untersucht. Hierzu werden die Topologien der Strangbrüche (Bruchenden), der Targetregionen (γ H2AX-Foci) und der Reparaturfoci (Rekrutierungsorte von Reparaturproteinen) im Euchromatin und Heterochromatin charakterisiert. Durch den systematischen Vergleich der hochauflösenden Mikroskopie-Verfahren werden charakteristische Parameter der DNA-Reparatur im Kontext des Chromatins ermittelt und ihre Bedeutung für den Reparaturverlauf und die Strahlenantwort von Zellen erforscht.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

WPR1: Durch Immunogold-Markierung erfolgt die Visualisierung verschiedener Reparaturfaktoren mittels TEM; hierdurch kann die Bedeutung unterschiedlicher Reparaturwege für die Schadensregulierung euchromatischer und heterochromatischer Brüche untersucht werden.

WPR2: Durch vergleichende Zuordnung der verschiedenen Graustufen zu Eu- und Heterochromatin kann die Chromatindichte im TEM eingeschätzt werden.

WPR3: Die Chromatin-Konformation an den unterschiedlichen Schadensorten kann durch den Nachweis verschiedener Histon-Modifikationen zusätzlich charakterisiert werden.

WPR4: Durch die Markierung der freien Bruchenden mittels modifizierter TUNEL Analyse kann die Verteilung der strahleninduzierten DSBs im Zellkern direkt nachgewiesen werden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

(1) Die Reparatur strahleninduzierten DSBs in der G2/M-Zellzyklusphase ist bislang nur unvollständig charakterisiert. Man vermutet, dass die Wahl des DSB-Reparaturweges in der G2/M-Phase vom Status des Chromatins abhängt. Vom Verbundpartner Jülich wurden synchronisierte Zellen, die auf Eis in der G2/M-Zellzyklusphase bestrahlt wurden, zu verschiedenen Zeitpunkten nach Strahlenexposition fixiert. Durchflusszytometrische Analysen zeigten, dass 74% der G2/M-Zellen und 83% der G1-Zellen 1h nach 10Gy Bestrahlung ein starkes γ H2AX+ Signal aufwiesen. Diese Zellpräparate wurden für die TEM Analysen eingebettet und am Ultramikrotom sektioniert. Durch Immunogold-Färbungen erfolgte die Markierung sowohl der DNA-Reparaturfaktoren des NHEJ (Ku70, Ku80) als auch der homologen Rekombination (HR: Rad51, RPA). Die elektronenmikroskopische Analyse dieser Zellpräparate zeigte leider eine komplett zerstörte Chromatinstruktur, bedingt wahrscheinlich durch die harschen Aufbereitungsmethoden durch die sog. Präextraktion mit DTT und Triton-X (auch sämtliche Zellmembranen waren zerstört). Die geplante automatisierte Analyse des DNA Schadensmusters in den verschiedenen Chromatin-Regionen war daher nicht sinnvoll möglich.

(2) Vom Verbundpartner Jülich wurden Bestrahlungsexperimente mit bzw. ohne dem Radikalfänger DMSO durchgeführt, um die Bedeutung der ROS-vermittelten DNA-Schädigung hinsichtlich der zellulären Strahlenwirkung zu ermitteln. Hierfür wurden Zellen in der G1-Phase auf Eis mit bzw. ohne DMSO mit 30 Gy bzw. 10 Gy γ -bestrahlt und nach 1h, 5h bzw. 24h für IFM und TEM fixiert. Entsprechend den durchflusszytometrische Analysen des Verbundpartners Jülich zeigten die Zellen, die in Gegenwart von DMSO bzw. ohne DMSO γ -bestrahlt wurden, bezüglich der γ H2AX-Induktion ein Verhältnis von ca. 3:1. Diese Zellpräparate wurden für die TEM Analysen eingebettet und am Ultramikrotom sektioniert.

4. Geplante Weiterarbeiten

Durch die Markierung von verschiedenen DNA-Schadensmarkern des NHEJ (53BP1, Ku70, Ku80, DNA-PKcs) soll das Ausmaß des strahleninduzierten DNA-Schadens in Gegenwart von DMSO bzw. ohne DMSO vergleichend ermittelt werden. Nach entsprechenden Immunogold-Markierung und der Akquirierung von TEM-Mikrographen soll das DNA-Schadensmuster automatisiert mit der HALO Software von IndicaLabs™ ausgewertet werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

- [Focused Ion Microbeam Irradiation Induces Clustering of DNA Double-Strand Breaks in Heterochromatin Visualized by Nanoscale-Resolution Electron Microscopy.](#) Lorat Y, Reindl J, Isermann A, Rube C, Friedl AA, **Rube CE**. Int J Mol Sci. 2021 Jul 16;22(14):7638. doi: 10.3390/ijms22147638. Int J Mol Sci. 2021. PMID: 34299263
- [Nuclear Fragility in Radiation-Induced Senescence: Blebs and Tubes Visualized by 3D Electron Microscopy.](#) Freyter BM, **Abd Al-Razaq MA**, Isermann A, Dietz A, Azimzadeh O, Hekking L, Gomolka M, **Rube CE**. Cells. 2022 Jan 13;11(2):273. doi: 10.3390/cells11020273. Cells. 2022. PMID: 35053389
- [Role of Histone Variant H2A.J in Fine-Tuning Chromatin Organization for the Establishment of Ionizing Radiation-Induced Senescence.](#) **Abd Al-Razaq MA**, Freyter BM, Isermann A, Tewary G, Mangelinck A, Mann C, **Rube CE**. Cells. 2023 Mar 16;12(6):916. doi: 10.3390/cells12060916. PMID: 36980257
- [Immunomodulatory effects of histone variant H2A.J in ionizing radiation dermatitis.](#) Tewary G, Freyter B, **Abd Al-razaq MA**, Auerbach H, Laschke MW, Kübelbeck T, Kolb A, Mangelinck A, Kramer D, **Rube CE**. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2023, *under review*
- [Automated image analysis of transmission electron micrographs: Nanoscale evaluation of DNA damage response proteins in the context of chromatin.](#) **Abd Al-Razaq MA**, Isermann A, Timm S, Meier C, Hecht M, **Rube CE**. Int J Mol Sci 2023, *in preparation*

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Forschungszentrum Jülich, Geschäftsbereich Sicherheit und Strahlenschutz		Förderkennzeichen: 02 NUK 058C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt NANOSTRANG: Einflüsse strahleninduzierter, multipler und einzelner spezifisch-targetierter DNA-Strangschäden auf die übergeordnete meso- und nanoskalige Chromatinarchitektur und die Topologie von Reparaturfoci, Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheits- und Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2020 bis 30.09.2023	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 255.775,18 EUR	Projektleiter: Kriehuber, Ralf, Dr.	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Mittels Auger-Elektronen-Emitter-markierten Basenanaloga werden in ausgewählten Zelllinien, zellzyklusabhängig, gezielt und exklusiv DNA-Schäden induziert. Über spezifische Markierungstechniken können dabei in definierten Strukturen (Eu- und Heterochromatinbereiche) des Genoms komplexe DNA-Schäden induziert werden. Mittels hochauflösenden Mikroskopieverfahren (Fluoreszenz-Lokalisationsmikroskopie (Teilprojekt Heidelberg) und Transmissions-Elektronenmikroskopie (Teilprojekt Homburg)) werden die topologischen Veränderungen der Chromatinumgebung nach erfolgter Schädigung und während der darauffolgenden Reparaturprozesse systematisch in der näheren und fernerer Umgebung des Schadensortes untersucht. Hierzu werden Hetero- und Euchromatin mittels Antikörper sowie repetitive Sequenzen mittels fluoreszenten Oligonukleotiden spezifisch markiert und analysiert. Topologien der Strangbrüche (Bruchenden), Targetregionen (γ H2AX-Foci) und Reparaturfoci (Rekrutierung von relevanten DNA-Reparaturproteinen) werden mittels hochauflösender Mikroskopieverfahren detektiert und mittels mathematischer Verfahren analysiert. Durch systematischen Vergleich sollen charakteristische Parameter der Chromatin- und Reparaturfoci-Architektur ermittelt und die Bedeutung für den Reparaturverlauf und der intrinsischen Strahlenresistenz der ausgewählten Zellen korreliert werden.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

- G1 Etablierung geeigneter Zelllinien.
- K1.1 Induktion von DNA Doppelstrangbrüchen im Eu- und Heterochromatin.
- K1.2 Setzen spezifischer DNA-Schäden in alpha-Satelliten.
- K1.3 Spezifische DNA-Schädigung in ALU-/L1-Elementen.
- K2 Quantifizierung der DNA Schäden mittels γ H2AX und 53BP1 Antikörperfärbung.
- G2 Erstellung von Zusammenfassungen (Berichte) und Publikationen.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Zu K1.1:

In γ -bestrahlten G1- und G2/M-Zellen sowie in ^{125}I -exponierten G1-Zellen wurden Antikörper-Co-Färbungen in der Kombination γ H2AX/53BP1, γ H2AX/H3K9me3 sowie 53BP1/Mre11 durchgeführt und dem Projektpartner Heidelberg zur weiteren Analyse zur Verfügung gestellt. Des Weiteren wurden unbehandelte Jurkat Zellen sowie mit kaltem IUdR markierte G1-Zellen, ohne jeglichen Einfrierprozess, fixiert, danach γ H2AX/53BP1 bzw. H3K9me3 immungefärbt und an den Projektpartner Heidelberg versendet.

Für den Projektpartner Homburg wurden γ -bestrahlte G2/M-Zellen Rad51 und RPA gefärbt. Während Rad51-Foci in γ -bestrahlten Zellen gut detektierbar waren, zeigte RPA sowohl in bestrahlten als auch in nicht-bestrahlten Zellen ein scheinbar unspezifisches, über den Zellkern diffus verteiltes, homogenes Signal. Da eine Auswertung der RPA-Signale mittels Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) nicht möglich war, wurden mehrere Präextraktion-Experimente mit DTT/Triton durchgeführt und optimiert. Nach Optimierung konnte eine Reduktion des diffusen RPA Signals und eine deutliche Induktion strahleninduzierter RPA-Foci in der Immunfluoreszenzmikroskopie (IFM) gezeigt werden. Nach Präparation von präextrahierten bestrahlten G2/M-Zellen für TEM und IFM wurden die Präparate an den Projektpartner Homburg zu weiterführenden Analysen versendet.

In separaten Experimenten konnte eine hoch signifikante Reduktion der strahleninduzierten γ H2AX-Foci-Induktion bei Zellen gezeigt werden, die mit DMSO eingefroren waren. Um zu untersuchen inwieweit diese DSB-Reduktion auf eine durch das Einfrieren bedingte Immobilisierung freier Radikale oder auf den Radikalfänger DMSO zurückzuführen ist, wurden asynchrone Zellen mit DMSO inkubiert und auf Eis mit 2, 4 und 10 Gy bestrahlt. Nach Fixierung und γ H2AX-Färbung wurden diese im Durchflußzytometer analysiert (siehe auch K2).

Zu K2:

Vergleichende durchflußzytometrische Analysen von Zellen, die in Gegenwart von DMSO bzw. ohne DMSO γ -bestrahlt wurden, zeigten bezüglich der γ H2AX-Induktion ein Verhältnis von ca. 3:1. Gleichartige Untersuchungen von Zellen, die zum Bestrahlungszeitpunkt weder eingefroren noch DMSO-behandelt waren, zeigten gegenüber Zellen, die im eingefrorenen Zustand und in Gegenwart von DMSO exponiert wurden, ein Verhältnis von 4:1. Die Ergebnisse zeigen eindrücklich, dass die Reduktion der Doppelstrangbruchinduktion vor allem auf die Gegenwart des Radikalfängers DMSO zum Bestrahlungszeitpunkt zurückzuführen ist und hierüber die große Bedeutung der ROS-vermittelten DNA-Schädigung bei der zellulären Strahlenwirkung. Da Zellen, die zusätzlich zur DMSO-Behandlung zum Bestrahlungszeitpunkt eingefroren waren, einen noch stärkeren Effekt bezüglich DSB-Induktion zeigten, ist dies sehr wahrscheinlich auf die zusätzliche physikalische Immobilisierung von freien Radikalen durch das Einfrieren zurückzuführen. Zusammenfassend zeigen diese Experimente eindrücklich den Anteil ROS-vermittelter DNA-Schäden nach Exposition mit Niedrig-LET Strahlung.

4. Geplante Weiterarbeiten

Gemeinsam mit dem Projektpartner Homburg werden die DMSO-Experimente auf Ebene der TEM-Analyse weitergeführt. Dafür sollen Zellen in der G1-Phase auf Eis mit bzw. ohne DMSO mit 30 Gy bzw. 10 Gy γ -bestrahlt werden und nach 1h, 5h bzw. 24h für TEM und IFM fixiert und analysiert werden.

Gemeinsam mit dem Projektpartner Heidelberg sollen Zellen, die DTT/Triton-präextrahiert wurden, hinsichtlich des veränderten Chromatinstatus untersucht werden. Hierfür werden bereits fixierte Zellen H3K9me3 immungefärbt und dem Projektpartner zur Verfügung gestellt. Außerdem soll der Einfluss von kaltem IUdR auf die Chromatinstruktur im nicht-eingefrorenen Zustand weiter abgeklärt werden. Hierfür sollen Zellen mit kaltem IUdR gelabelt und kultiviert werden und nach Fixierung und Färbung mit verschiedenen Antikörpern dem Projektpartner für weiterführende Analysen zur Verfügung gestellt werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Unverricht-Yeboah, M. Detection of chromosomal aberrations after exposure to the Auger electron emitter Iodine-125, the β -emitter Tritium and Caesium-137 γ -rays, Vortrag, ConRad-conference on Radiation Topics, München, 2023

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Helmholtz Zentrum München GmbH, Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt		Förderkennzeichen: 02 NUK 061A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt METABOLiST: Einfluss veränderter Stoffwechselwege auf die therapeutische Strahlenantwort von Tumoren, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlegende FuE-Arbeiten in der nuklearen Sicherheits- und Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt im Rahmen des Förderkonzeptes „Grundlagenforschung Energie 2020+“		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2021 bis 31.08.2024	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 897.237,00 EUR	Projektleiter: Dr. rer. nat. Martin Selmansberger	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das übergeordnete Ziel dieses Verbundprojekts ist die Identifizierung von zellulären Stoffwechselprozessen, die mit der Strahlenantwort und dem therapeutischen Ansprechen bei Strahlentherapie von Kopf-Hals-Tumoren verknüpft sind, sowie die Identifizierung von Biomarkern, die eine Stratifizierung von Patienten für eine personalisierte Therapie erlauben. Es sollen potentielle Zielstrukturen und Wirkstoffe identifiziert, die eine Modulation der Strahlenantwort durch Beeinflussung von metabolischen Prozessen erlauben und zu einer Verbesserung der Tumorthherapie führen. Hierzu werden Daten auf Metabolit- und Transkript-Ebene von klinischen Proben, sowie von *in vitro* und *in vivo* Modellen generiert und analysiert. Im Verbundprojekt METABOLiST, bestehend aus 3 Partnern (HMGU, LMU München und IFZ Essen) werden Vorarbeiten und Daten aus dem BMBF-geförderten Projekt ZISS-trans aufgegriffen und neu generierte Daten und Erkenntnisse zwischen den Projekten ausgetauscht. Weitere Ziele sind die Förderung von wissenschaftlichem Nachwuchs und die Integration von Systembiologie und metabolischer Forschung in die Strahlenforschung.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

In AP1 sollen aus existierenden und neu generierten Transkriptomdaten veränderte Stoffwechselwege in Abhängigkeit von der therapeutischen Strahlenantwort identifiziert werden. Die Verknüpfung mit Metabolitdaten (MALDI-MSI, ICR-MS) derselben Patienten soll zu einem integrierten Transkriptom-Metabolit-Netzwerk (Gen-Metabolit-Netzwerk) führen und die Identifikation von Zielstrukturen zur Modulation der Strahlenantwort ermöglichen. Die Integration von Metabolit- und Transkriptomdaten soll aus *in vitro*, *in vivo* und klinischen Proben durchgeführt werden. In AP4 soll eine umfassende Tiefen-Charakterisierung der Metabolome aus den Patientenproben (Tumor- und Normalgewebe, Serum, Speichel) gewonnen werden. Auf Basis der daraus resultierenden Daten sollen sowohl veränderte Stoffwechselwege in ihrer Gesamtheit als auch einzelne Markermoleküle zur Patientenstratifizierung im Hinblick auf die Therapieantwort erarbeitet werden. Metabolische Marker sollen daraufhin in Serumproben gezielt verfolgt und validiert werden. Ziel ist die Erarbeitung von systemisch zirkulierenden Biomarkern, die eine individuelle Vorhersage der Strahlenantwort erlauben. Des Weiteren werden in AP 4 zeitaufgelöste Metabolitenprofile der *In-vitro*- und *In-vivo*-Modelle erstellt und mit Daten der anderen Arbeitspakete integriert.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1: Die prognostischen Assoziationen der identifizierten metabolischen Subtypen (MPS), sowie der aus den MPS abgeleiteten Aktivität des Chondroitin-/Dermatansulfat Biosynthese Pathways, konnten in zwei unabhängigen HNSCC Genexpressionsdatensätzen validiert werden. Mittels immunhistochemischer Antikörperfärbung konnte der prognostische Zusammenhang zwischen Chondroitinsulfat-Biosynthese bzw. Chondroitinsulfatproteoglycan(CSPG)-Expression auf Metabolitebene im HNSCC Kollektiv der LMU (n~140) durch computergestützte Bildanalyse validiert werden. Die erzielten Ergebnisse im MPS-Projekt wurden in einem Manuskript zusammengefasst und befinden sich derzeit im Publikationsprozess. Für *in vivo* Modelle (orthotope Xenografts, AP3) der MPS, zur weiteren funktionellen Charakterisierung und Perturbation des Glycanmetabolismus, wurden drei HNSCC Zelllinien aus dem vorliegenden Zelllinienpanel (n=14) identifiziert und bereits transplantiert, resektiert und für die weitere Analyse aufgearbeitet. Zur Erweiterung der klinischen HNSCC Kollektive der LMU wurde eine sog. RNAseq Library aus Tumorproben erstellt, die im nächsten Schritt zur Generierung von Genexpressionsdaten sequenziert wird. Die Analyse von zusätzlichen Tumorproben wurde in Zusammenarbeit mit der Strahlenklinik/Radioonkologie und Pathologie des Universitätsklinikums der LMU weiter vorangetrieben.

AP4: Ein technischer Defekt an einem Großgerät (Massenspektrometer FT-ICR, Vakuumpumpe) hat zu einer Ausfallzeit mehr als sechs Monaten geführt. Die bereits vorbereiteten Tumor- und Normalgewebeproben können nach Kalibrierung und erfolgreichen Vorversuchen im nächsten Schritt massenspektrometrisch analysiert werden. Eine zeitnahe Messung wird angestrebt, mit dem Ziel, das Vorliegen von metabolischen Subtypen in HNSCC (wie aus Genexpressionsdaten abgeleitet) auf der Metabolit-Ebene zu validieren.

Sonstiges:

Ein gemeinsames Projekttreffen wird derzeit für Oktober/November 2023 geplant.

4. Geplante Weiterarbeiten

Das Projekt wird wie im Projektantrag geplant weiterbearbeitet.

AP1: Die Xenograft-Tumore sollen histopathologisch analysiert und mit den Patiententumoren verglichen werden und immunhistochemische Antikörperfärbung von CSPG durchgeführt werden. Zur Generierung von Sequenzierungsdaten wird die RNA aus den Xenograft-Tumoren extrahiert und analysiert. Die erzielten Ergebnisse im MPS-Projekts werden auf der Jahrestagung der DeGBS im September 2023 präsentiert.

AP4: FT-IRC Messungen der Tumor-/Normalgewebeproben und der mit Metformin behandelten Zelllinienproben mit entsprechenden Kontrollexperimenten. Analyse der Daten und Vorbereitung für die Integration mit Ergebnissen aus AP1/AP2/AP3.

5. Berichte, Veröffentlichungen

jDeGBS Symposium 28-30.09.2022, Kloster Schöntal:

- Vorstellung des METABOLiST Konsortialprojekts durch Dr. Martin Selmansberger (Poster und Präsentation)
- Vorstellung vorläufiger Ergebnisse zum Teilprojekt: Metabolische Subtypen mit unterschiedlichem Ansprechen auf Strahlentherapie durch Herrn Benedek Danko (Poster und Präsentation)

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universitätsmedizin-Essen - Universitätsklinikum		Förderkennzeichen: 02 NUK 061B	
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt METABOLiST: Einfluss veränderter Stoffwechselwege auf die therapeutische Strahlenantwort von Tumoren, Teilprojekt B			
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlegende FuE-Arbeiten in der nuklearen Sicherheits- und Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt im Rahmen des Förderkonzeptes „Grundlagenforschung Energie 2020+“			
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2021 bis 31.05.2024		Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 610.514,01 EUR		Projektleiter: Dr. rer. nat. Johann Matschke	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das übergeordnete Ziel dieses Verbundprojekts ist die Identifizierung von Stoffwechselprozessen, die die zelluläre Strahlenantwort und das Therapieansprechen in Tumorgewebe von Kopf-Hals Tumoren beeinflussen. Stratifizierung von Patienten mittels metabolischer Marker und Modulation der Strahlenantwort durch Perturbation von metabolischen Zielstrukturen *in vitro* und *in vivo*. Etablierung eines prospektiven klinischen Kollektivs mit Gewebe-, Blut- und Speichelproben. Im Verbundprojekt METABOLiST, bestehend aus 3 Partner (HMGU, LMU München und IFZ Essen) werden Vorarbeiten und Daten aus dem BMBF-geförderten Projekt ZiSstrans aufgegriffen und neu generierte Daten und Erkenntnisse zwischen den Projekten ausgetauscht. Dabei soll der wissenschaftliche Nachwuchs gefördert und die Systembiologie und metabolische Forschung in die Strahlenforschung integriert werden. Im Teilprojekt AP2 sollen metabolische Anpassungsreaktionen von Tumor- und Normalgewebszellen nach Exposition gegenüber ionisierender Strahlung *in vitro* in Echtzeit systematisch charakterisiert werden. Außerdem soll die funktionelle Relevanz der für die Radiosensitivität als kritisch identifizierten Gen/Metabolit-Netzwerke überprüft und die Eignung identifizierter metabolischer Engpässe als Target für die therapeutische Modulation der Radiosensitivität validiert werden.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

In AP2 sollen die basalen als auch die Zeit- und Strahlendosis-abhängigen systemischen metabolischen Veränderungen von Tumor- und Normalgewebszellen und wichtige Parameter des Energie-Metabolismus und der Redox-Homöostase mittels Seahorse XFe96 Bioanalyzers identifiziert werden. Die funktionelle Validierung der in AP1 identifizierten und mit der Strahlenantwort assoziierten Stoffwechselwege soll durch Perturbation mit geeigneten Wirkstoffen in Kombination mit Bestrahlung durchgeführt werden. Die identifizierten potenziellen therapeutischen Zielstrukturen zur Modulation der Strahlenwirkung sollen durch definierte Wirkstoffe mit Hilfe von radiobiologischen Testverfahren in Zellkulturmodellen validiert werden. Die verfeinerte Charakterisierung und Validierung der, durch die Datenintegration mit AP1, AP4 und AP3, identifizierten metabolischen Veränderungen werden durchgeführt. Dabei ist das Ziel besonders die metabolischen Anpassungsreaktionen zu identifizieren, die zu einer Reduktion der reproduktiven Überlebensfähigkeit der Zellen führen und nicht nur die Zellproliferation beeinflussen.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP2: Zurzeit werden Experimente zur Modulierung der metabolischen Strahlenantwort der HNSCC Zelllinien durch potentielle Wirkstoffe des Energiemetabolismus durchgeführt und die Auswirkungen der metabolischen Perturbation auf das Kurz- und Langzeitüberleben der HNSCC Zelllinien nach Bestrahlung bestimmt. Dabei liegt der Fokus auf einer Behandlung mit sub-letalen Dosen von metabolischen Modulatoren in Kombination mit einer Bestrahlung und die Identifikation von passenden Zeitpunkten für die kombinatorische Behandlung.

Im Verbund METABOLiST wird die, im ZiSStrans als einer von 3 HNSCC-Patientenproben mit jeweils 5 Subklonen radiobiologisch charakterisierte HNSCC-Patientenprobe mit einem metabolischen Resistenz-Phänotyp, einer systematischen metabolischen Untersuchung *in vitro* unterzogen. Die Analyse von zeitaufgelösten Strahleninduzierten metabolischen Veränderungen dauert zurzeit noch Subklonen momentan noch an.

Als eine weitere Brücke zum Verbundprojekt ZiSStrans werden *in vitro* Daten zum Einfluss einer Perturbation des Komplex-I der Atmungskette durch Metformin auf die Radiosensitivität der HNSCC Zelllinien generiert. Hier wurde eine Zeitaufgelöste Analyse von Strahleninduzierten systemischen metabolischen Veränderungen mittels Seahorse XFe96 Bioanalyzers durchgeführt. Die Auswertung der generierten Daten ist abgeschlossen und die Proben für die Genexpressionsanalysen mittels RNASeq (für AP1) und Massenspektrometrie-Untersuchungen mittels LC/MS (für AP4) wurden an die Projektpartner für die Analyse übergeben.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die geplante Weiterarbeit folgt dem Arbeitsprogramm.

5. Berichte, Veröffentlichungen

J. Matschke eingeladener Vortrag auf der Jahrestagung der DEGRO 2023 am 24.06.2023; Titel: „*Role of the metabolome in radioimmunotherapy*“

J. Matschke eingeladener Vortrag auf der Jahrestagung der DEGRO 2023 am 22.06.2023; Titel: „*Exploiting microenvironment-mediated metabolic heterogeneity for overcoming radiotherapy resistance*“

J. Matschke eingeladener Vortrag im Rahmen eines Don Whitley Scientific Webinars am 21.06.23; Titel: „*Identification of metabolic mechanisms driving cancer cell radiation resistance and associated therapeutic opportunities*“

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Klinikum der Universität München		Förderkennzeichen: 02 NUK 061C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt METABOLiST: Einfluss veränderter Stoffwechselwege auf die therapeutische Strahlenantwort von Tumoren, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlegende FuE-Arbeiten in der nuklearen Sicherheits- und Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2021 bis 31.12.2023	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 454.653,00 EUR	Projektleiterin: Prof. Dr. Kirsten Lauber	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das übergeordnete Ziel dieses Verbundprojekts ist die Identifizierung von zellulären Stoffwechselprozessen, die mit der Strahlenantwort und dem therapeutischen Ansprechen bei Strahlentherapie von Kopf-Hals-Tumoren verknüpft sind, sowie die Identifizierung von Biomarkern, die eine Stratifizierung von Patienten für eine personalisierte Therapie erlauben. Es sollen potentielle Zielstrukturen und Wirkstoffe identifiziert, die eine Modulation der Strahlenantwort durch Beeinflussung von metabolischen Prozessen erlauben und zu einer Verbesserung der Tumorthherapie führen. Hierzu werden Daten auf Metabolit- und Transkript-Ebene, von klinischen Proben, sowie von *In-vitro*- und *In-vivo*-Modellen generiert und analysiert. Im Verbundprojekt METABOLiST, bestehend aus drei Partnern (HMGU, LMU Klinikum und IFZ Essen) werden Vorarbeiten und Daten aus dem BMBF-geförderten Projekt ZiSS-trans (02NUK047) aufgegriffen und neu generierte Daten und Erkenntnisse zwischen den Projekten ausgetauscht. Übergeordnete Ziele sind die Förderung von wissenschaftlichem Nachwuchs und die Integration von Systembiologie und metabolischer Forschung in die Strahlenforschung.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Der Projektpartner LMU Klinikum verantwortet die Bearbeitung von AP3:
Charakterisierung der Bedeutung distinkter Stoffwechselwege für den Radiotherapie-Erfolg in präklinischen Mausmodellen und Sammlung klinischer Proben

Folgende Ziele und Arbeitspakete wurden im Projektantrag formuliert:

- Untersuchung der Bedeutung distinkter Stoffwechselwege für den Radiotherapieerfolg in präklinischen Mausmodellen anhand von Kombinationstherapie-Ansätzen
- Entwicklung optimierter Parameter für die standardisierte Sammlung klinischer Proben
- Sammlung klinischer Proben mit optimierten Parametern

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Die Untersuchung der Abhängigkeit der Strahlenresistenz vom metabolischen Status in HNSCC-Zellen wurde wie geplant fortgesetzt.

In diesem Zusammenhang wurde das Protokoll für den für die Klonogenitätsanalysen eingesetzten Limiting Dilution Assay optimiert und ein Rechentool, das Nicht-Linearitäten in der Poisson-Verteilungs-basierten Daten-Auswertung berücksichtigen kann, gemeinsam mit dem Partnerstandort HMGU entwickelt. Analog zur Protokoll-Publikation des klonogenen Assays

(Brix et al. Nature Protocols 2021, 16(11):49632021, entwickelt im Rahmen des 02NUK047 Verbundvorhabens) wurde ein Manuskript erstellt, dessen erste Version aktuell allen beteiligten Koautor*innen zur Korrektur vorliegt. Die Submission ist in 2023-Q3 geplant.

Eine weitere Schnittstelle zum ZiSstrans-Verbund (02NUK047) ließ sich über die metabolischen und lipidomischen Implikationen der Expression eines Stammzelloberflächen-Rezeptors in HNSCC-Modellen im Hinblick auf die Radioresistenz identifizieren. Nach Auswertung der hochauflösenden Massenspektrometrie-Untersuchungen und LC/MS-Lipidom-Analysen wurden mechanistische Untersuchungen zum Zusammenhang von primärem/sekundärem Sauerstoff-Metabolismus und Radioresistenz gestartet. Hierzu wurde eine M.Sc.-Studentin rekrutiert und an den Verbund affiliert. Diese mechanistischen Untersuchungen zielen auf die Darstellung von reaktiven Sauerstoff-Spezies, dem Glutathion-Redox-Gleichgewicht, Lipid-Peroxidationsmetaboliten und daraus entstehenden Vulnerabilitäten für Kombinationsstrategien.

Darüber hinaus wurde das vom Partnerstandort HMGU koordinierte Manuskript zur Metabolic-pathway(MPS)-basierten Stratifizierung von HNSCC-Patient*innen finalisiert und zur Publikation eingereicht. Im Zuge dessen wurden Proben von orthotop transplantierten MPS1/MPS2-Modelltumoren generiert und an den Partner HMGU zur histologischen und molekularen Charakterisierung übergeben.

4. Geplante Weiterarbeiten

Das Projekt wird – wie im Projektantrag geplant – weiterbearbeitet. Durch die umfangreichen Umstrukturierungen beim Partner HMGU und dem damit verbundenen Weggang von Hausmittel-finanzierten Mitarbeiter*innen ist eine Verzögerung von ca. 6 Monaten entstanden, die bereits berichtet wurde. Eine kostenneutrale Laufzeitverlängerung bis 2024-08 wurde beantragt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Kongressbeiträge

Analyse des klonogenen Überlebens durch Limiting Dilution Assays in 2D-, 3D- und Suspensionskulturformat

Brix N, Gehr K, Samaga D, Danko B, Shouman M, Beyer G, Alnatsha A, Mayerle J, Belka C, Zitzelsberger H, Lauber K

DEGRO Jahrestagung 2023 in Kassel

Posterpreisauszeichnung

Publikationen

Systematic in vitro analysis of therapy resistance in glioblastoma cell lines by integration of clonogenic survival data with multi-level molecular data

Schnöller LE, Piehlmaier D, Weber P, Brix N, Fleischmann DF, Nieto AE, Selmsberger M, Heider T, Hess J, Niyazi M, Belka C, Lauber K, Unger K*, Orth M*

Radiat Oncol 2023, 18(1):51. doi: 10.1186/s13014-023-02241-4.

Abgeschlossene Doktorarbeiten

Dr. rer. nat. Nikko Brix

Einfluss der Strahlentherapie auf Tumor- und Normalgewebszellen der Brust

Tag der mündlichen Prüfung: 17.07.2023

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Klinikum rechts der Isar der TU München		Förderkennzeichen: 02 NUK 064A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Radio-EC-2: Kompensation strahleninduzierter Inflammation an der Mikro-Vaskulatur durch inflammationshemmende Substanzen, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.02.2021 bis 31.01.2025	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.182.531,00 EUR	Projektleiter: Prof. Gabriele Multhoff	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

AP2: Vergleichende Analysen der Strahlensensitivität von isolierten Endothelzellen und Perizyten aus proliferierenden

Geweben (Glioblastom) und langsam/nicht proliferierenden Geweben (Herz, Gehirn) vor und nach Fenofibrat bzw. Cannabidiol-Behandlung *in vivo*.

AP3: Bestimmung des Zelltodmechanismus (Apoptose, Seneszenz, Autophagie) von proliferierenden und langsam/nicht-

proliferierenden Endothelzellen und Perizyten (Glioblastom, Herz, Gehirn) sowie Tumorzellen nach Bestrahlung vor und nach Fenofibrat- bzw. Cannabidiol-Behandlung *in vivo*.

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

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

Charakterisierung (tube formation, Ausrichtung unter Flussbedingungen, Lymphozytenadhäsion) primärer Endothelzellen aus nicht bestrahlten und bestrahlten Normal- und Tumorgewebe 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 von Frau Bayan Alkotub und Lisa Bauer für unterschiedliche primäre Endothelzelltypen (ECs) (Herz, Gehirn), Endothelzelllinien und für unterschiedliche Gehirntumorzelllinien (Maus GL261, human U87, LN18) identifiziert. Dazu wurden der Koloniebildungsassay, CCK8- und Caspase 3- und Annexin V Assay eingesetzt. Es zeigten sich unterschiedliche Effekte der Substanzen auf proliferierende und nicht-proliferierende ECs wie z.B. H5V, EA.hy926, HUVEC und BEND2 und auf proliferierende Tumorzellen. Proliferierende ECs reagierten auf die Substanzen ähnlich wie Tumorzellen, wohingegen nicht-proliferierende ECs (primäre ECs) sich deutlich unterscheiden. Die Multiparameterdurchflusszytometrie, welche eine phänotypische Charakterisierung von ECs mit bis zu 7 Markern (Protokoll Ali Bashiri) aus Mausgeweben ermöglicht, ist im Labor etabliert und wird v.a. für primäre ECs eingesetzt.

Weiterführende Arbeiten: Die *in vitro* beobachteten Effekte von FFB und CBD auf EC Linien werden weiterhin verglichen mit den Effekten von FFB und CBD auf *in vivo* bestrahlte primäre ECs aus unterschiedliche Geweben (Tumor-/ Normal-Gewebe, behandelt/unbehandelt).

Ad AP2: Strahlensensitivität von proliferierenden und nicht-proliferierenden ECs: Nach einer kontinuierlichen, nicht aber nach einer unterbrochenen Behandlung mit CBD und FFB, konnte eine strahlenmodulierende Wirkung der Substanzen auf ECs nachgewiesen werden (Lisa Bauer). Dieser Befund hat für einen späteren klinischen Einsatz der Substanzen eine hohe klinische Relevanz. Der erste Hinweis, dass proliferierende (Tumor) ECs eine höhere Strahlensensibilität aufweisen im Vergleich zu nicht-proliferierenden (Normal) ECs, konnte bestätigt werden. Ein Protokoll konnte optimiert werden, das es ermöglicht, primäre Lungen-ECs aus Primärgewebe in großen Mengen und in hoher Reinheit zu isolieren. Darüber hinaus wurden die Ergebnisse primärer ECs mit denen der proliferierenden Hirn-Endothelioma-Zelllinie BEND2 vergleichend untersucht. Es zeigte sich, dass die BEND2 Zelllinie sowohl Eigenschaften von Tumorzellen als auch Eigenschaften primärer ECs aufweist. Beispiele hierfür sind: BEND2 Zellen gehen nach Bestrahlung in einen G2-arrest; die ROS-Produktion wird durch CBD nicht inhibiert wie bei H5V und EAhy; N-Acetylcystein (NAC) kann den CBD-Effekt in BEND2 Zellen im klonogenen Überlebenstest nicht hemmen wie bei H5V Zellen.

Weiterführende Arbeiten: Vergleich der Substanzen auf proliferierende Hirntumorzellen (Kooperation Bayan Alkotub; Fei Wang) und der BEND2 Zelllinie (Lisa Bauer).

Ad AP3: Bestimmung der Zelltodmechanismen von Tumorzellen und unterschiedliche ECs nach CBD Behandlung: Fei Wang konnte zeigen, dass durch CBD bei Tumorzellen keine klassische Apoptose induziert wird, obgleich es nach Behandlung zu einer signifikanten Zellzahlreduktion kommt. Es gibt erste experimentelle Hinweise, dass in Tumorzellen Autophagie durch eine CBD Behandlung induziert wird, welche mit dem Tumorsuppressor p53 und dem anti-Apoptose Molekül Hsp70 assoziiert sind. Diese Effekte sollen in einem nächsten

Schritt in proliferierenden (Tumor) ECs vergleichend analysiert werden. Darüber hinaus sollen klassische Apoptosemechanismen in den unterschiedlichen Zelltypen untersucht werden.

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

Ad AP4: Phänotypische Charakterisierung inflammatorischer Effekte nach FFB/CBD Behandlung: Lisa Bauer konnte gemeinsam mit Bayan Alkotub zeigen, dass eine FFB/CBD Behandlung unterschiedlich auf Tumor und Normalzellen (ECs) wirken. Eine chronische Erhöhung von klassischen Inflammationsparametern (CD146, CD144, CD106, CD54) und der Stressantwort (Hsp70) konnten auf der Tumor EC Linie H5V und auf Tumorzellen nach Bestrahlung nachgewiesen werden. Auch eine Erhöhung des Fettmetabolismus (CD36) konnte nach Bestrahlung in primären Herz ECs nachgewiesen werden. Die Effekte einer CBD und FFB Behandlung, um diese Effekte bei Normal ECs zu kompensieren, wird derzeit experimentell überprüft. Lisa Bauer konnte *in vitro* zeigen, dass in proliferierenden Endothel-Zelllinien durch Bestrahlung eine erhöhte Freisetzung von radikalen Sauerstoffspezies (ROS) ausgelöst wird. Diese ROS Produktion konnte durch eine kontinuierliche CBD-Behandlung inhibiert werden. Außerdem wurde ein Zellzyklus-Arrest in G2 durch eine kombinierte CBD/Strahlenbehandlung induziert, die nicht nach alleiniger CBD Behandlung beobachtet wird. Neben Hsp70 konnte mit der Heme-Oxygenase-1 (HO-1) ein weiteres Stressprotein identifiziert werden, das nach einer CBD-Behandlung in ECs hochreguliert wird. HO-1 steuert diverse zelluläre Prozesse zum Schutz vor oxidativem Stress. Durch Gabe von N-Acetyl-Cystein (NAC) konnten einige Effekte der CBD-Behandlung blockiert werden, was Hinweise auf den zugrundeliegenden Wirkmechanismus von CBD auf Endothelzellen liefert.

Weiterführend Arbeiten: Es soll untersucht werden, ob alle bisher beobachteten CBD-Effekte durch NAC gehemmt werden können, oder ob zusätzliche Mechanismen eine Rolle spielen. Weiterhin soll untersucht werden, welcher der beiden bekannten Wirkmechanismen von NAC (ROS-Scavenging oder Proteasome-Inhibition) für die beobachteten Effekte verantwortlich ist. Die anti-inflammatorischen Effekte von CBD und FFB auf *in vivo* bestrahltes primäres Herzendothel sollen hinsichtlich der genannten Inflammationsparameter untersucht werden.

Ad AP5: Tube Formation unter Fluss, Lymphozytenadhäsion nach Behandlung mit CBD und Bestrahlung: Lisa Bauer hat das IBIDI Flusssystem im Labor etabliert, um den Einfluss von CBD auf die Adhäsion von Lymphozyten an bestrahlte primäre ECs unter Fluss zu analysieren. An der Optimierung der Flussbedingungen, um erfolgreiche Lymphozytenadhäsion zu ermöglichen, wird gearbeitet. Weiterhin werden die Bedingungen zur Kultivierung primärer ECs im Flusssystem optimiert.

Weiterführende Arbeiten: Die in der Durchflusszytometrie beobachteten Veränderungen der Inflammationsmarker auf ECs sollen funktional durch Lymphozytenadhäsionsexperimente unter Flussbedingungen bestätigt werden.

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 selbst 50 Wochen nach Bestrahlung der anderen Hirnhemisphäre unbeeinflusst blieb, d.h. negative abkopale Effekte können ausgeschlossen werden. Die reduzierte LTP Leistung konnte mit einem signifikanten Anstieg inflammatorischer Markern auf ECs (Lisa Bauer) korreliert werden. Diese Marker konnten 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 können.

Weiterführende Arbeiten: In einer nächsten Versuchsreihe soll überprüft werden, ob die täglichen CBD Dosen im Tiermodell erniedrigt werden können, und ob FFB ähnliche Strahlen-kompensatorische Wirkung besitzt wie CBD. In einem bereits etablierten Glioblastom-

Maus Model (GL261), sollen Strahlen- und CBD-Effekte auf Tumor und Normalgewebe parallel untersucht werden.

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 (mit unterschiedlichen Dosen) und nach einer kombinierten Strahlen-CBD Behandlung erfasst.

Weiterführende Arbeiten: Die Erfassung und Auswertung der „Spine Density“ wird für alle weiteren, unter AP7 beschriebenen Arbeiten fortgeführt. Erste ermutigende Ergebnisse der aufwendigen Auswertungen liegen bereits vor.

Ad AP9: Astrozyten-abhängige Synapseneliminierung: Die Analysen zu diesem Arbeitspaket, welche zur Aufklärung der Ursachen u.a. für die LTP-Defekte dienen, wurden gestartet. Neue Methoden zu diesem Arbeitspaket wurden von Markus Ballmann etabliert und werden bereits eingesetzt.

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

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

Weiterführende Arbeiten: Die Erfassung der Mikroglia-Polarisation (M1 zu M2) wird für alle unter AP7 weiterführende Arbeiten, beschriebenen Gruppen fortgeführt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Sind unter Punkt 3 (Weiterführende Arbeiten) aufgelistet

5. Berichte, Veröffentlichungen

Salvermoser L, Flisikowski K, Dressel-Böhm S, Nytko KJ, Rohrer Bley C, Schnieke A, Samt AK, Thölke D, Lennartz P, Schwab M, **Wang F, Bashiri Dezfouli A, Multhoff G.** Elevated circulating Hsp70 levels are correlative for malignancies in different mammalian species. *Cell Stress Chaperones*, doi: 10.1007/s12192-022-01311-y, 2023.

Wu Z, Stangl S, Hernandez-Schnelzer A, **Wang F, Hasanzadeh Kafshgari M, Bashiri Dezfouli A, Multhoff G.** Functionalized hybrid iron oxide – gold nanoparticles targeting membrane Hsp70 radiosensitize triple-negative breast cancer cells by ROS-mediated apoptosis. *Cancers* 15(4):1167. doi: 10.3390/cancers15041167, 2023.

Safi S, Messner L, Kliebisch M, Eggert L, Ceylangil C, Lennartz P, Jefferies B, Klein H, Schirren M, Dommasch M, Lobinger D, **Multhoff G.** Circulating Hsp70 Levels and the immunophenotype of peripheral blood lymphocytes as potential biomarkers for advanced lung cancer and therapy failure after surgery. *Biomolecules* 13: 874, doi: 10.3390/biom13050874, 2023

Bashir Dezfouli A, Stangl S, Foulds GA, Lennartz P, Pilkington GJ, Pockley AG, Multhoff G. Immunohistochemical, flow cytometric, and ELISA-based analyses of intracellular, membrane-expressed, and extracellular Hsp70 as cancer biomarkers. In: *Chaperones: Methods and protocols in molecular biology*, vol 2693, Eds: Calderwood S and Prince TL, Springer Science + Business Media, LLC, part of Springer Nature 2023.

Wang F, Bashiri Dezfouli A, Khosravi M, Sievert W, Stangl S, Schwab M, Wu Z, Steiger K, Ma H, Multhoff G. Cannabidiol-induced cross-talk of apoptosis and autophagy in colorectal cancer cells involves p53 and Hsp70. 2023, in review.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Helmholtz Zentrum München		Förderkennzeichen: 02 NUK 064B	
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Radio-EC-2: Kompensation strahleninduzierter Inflammation an der Mikrovasculatur durch inflammationshemmende Substanzen, Teilprojekt B			
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung			
Laufzeit des Vorhabens: 01.02.2021 bis 31.01.2025		Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 739.043,00 EUR		Projektleiter: Prof. Ntziachristos	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Ziel des vorliegenden Projekts ist es, akute und chronische sowie lokale als auch abkopale Strahlenschäden an Endothelzellen, Perizyten aus gesunden (Herz, Gehirn) und malignen (Glioblastom) Geweben zu untersuchen und mit Effekten auf das Immunsystem (Ali Bashiri Dezfouli) zu korrelieren. Der Schwerpunkt von Teilprojekt B liegt auf der Analyse der möglichen Schutzwirkung von Fenofibrat (FFB) oder Cannabidiol (CBD) auf Normalgewebsendothelzellen nach Strahlenbehandlung, dabei soll der Fokus v.a. auf Langzeitstrahlenschäden wie z.B. eine chronische Inflammation der 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 diesem Projekt werden chronische lokale und aboskopische Wirkungen, die durch ionisierende Bestrahlung mit 0, 8 und 16 Gy induziert werden, auf Endothelzellen (primäre ECs von Herz, Lunge und Gehirn; EC-Zelllinien) und Tumorzellen (Hirntumorzellen) in vitro nach lokaler Herzbestrahlung des Herzens, des Gehirns und der Hirntumorzellen in Mäusen untersucht. Die auffälligste Auswirkung auf ECs war eine chronische Hochregulierung wichtiger Entzündungsmarker wie CD54, CD102 und CD106 auf ECs, die aus dem Herzen und der teilweise bestrahlten Lunge stammen, was bis zu 50 Wochen nach der lokalen Organbestrahlung anhält. In den aus dem Herzen stammenden ECs sind auch Marker, die an der Lipidperoxidation und dem Lipidstoffwechsel beteiligt sind, wie CD36, nach der Bestrahlung erhöht. Diese Effekte ähneln der Situation, die nach einem Herzinfarkt eintritt. Ein Manuskript, welches die Auswirkungen der durch chronische Bestrahlung ausgelösten Entzündung mit denen eines künstlich ausgelösten Herzinfarkts auf primäre ECs von Mäusen vergleicht, wurde zur Veröffentlichung eingereicht. In Bezug auf das Gehirn zeigten LTP-Messungen, dass die durch die Bestrahlung induzierte Entzündung im Gehirn zu Defekten im Gedächtnis der Mäuse führt.

In der letzten Förderperiode konnten wir die nicht-tödliche Konzentration des PPAR-regulierenden und entzündungshemmenden Medikaments Fenofibrat (FFB) auf ECs und Tumorzellen identifizieren und wir konnten kompensatorische Effekte des Medikaments FFB auf die durch Bestrahlung verursachten Defekte im Gehirn zeigen: Nach einer langfristigen FFB-Behandlung von Mäusen normalisierten sich die LTP-Werte, die die Lernfähigkeit anzeigen, auf das Ausgangsniveau. Außerdem wurden Entzündungsmarker auf primären ECs, die aus dem bestrahlten Herzen und der teilweise bestrahlten Lunge stammen, durch eine FFB-Behandlung herunterreguliert.

Andererseits konnten nicht-tödliche Konzentrationen von FFB in Kombination mit Bestrahlung Hirntumorzellen radiosensibilisieren. Interessanterweise zeigten verschiedene Hirntumor-Zelllinien (U87, LN18) unterschiedliche Reaktionen nach einer kombinierten Behandlung mit Strahlung und FFB. Eine der menschlichen Glioblastom-Zelllinien reagiert ähnlich wie die Maus-Glioblastom-Zelllinie GL261 hinsichtlich der Radiosensitivität auf Fenofibrat und Strahlenbehandlung, während die andere Tumorzelllinie eine erhöhte Radioresistenz aufweist. Derzeit werden in den verschiedenen Tumorzellsystemen unterschiedliche Signalwege untersucht, die diese widersprüchlichen Effekte erklären könnten. Vorläufige Ergebnisse zeigten, dass die Fettsäureperoxidation und der Lipidstoffwechsel am Mechanismus der Radiosensibilisierung und Radioresistenz von Hirntumorzellen beteiligt sind. Der Mechanismus des Zelltods, einschließlich Apoptose, Autophagie und Seneszenz, wird derzeit in der strahlenempfindlichen Hirntumorzelllinie nach Bestrahlung und FFB-Behandlung untersucht, ebenso wie der Mechanismus, der Tumorzellen vor Strahlung schützt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im nächsten halben Jahr werden die Mechanismen des Zelltods, einschließlich Apoptose, Autophagie und Seneszenz, in der strahlenempfindlichen Hirntumor-Zelllinie nach Bestrahlung und FFB-Behandlung sowie der Mechanismus, der Tumorzellen vor Strahlung schützt, untersucht. Darüber hinaus wird die Wirkung von Bestrahlung allein und in Kombination mit FFB auf Tumore und die umgebende Mikrovaskulatur in Mausmodellen untersucht. Die Auswirkungen der Strahlentherapie auf Mäusetumormodelle soll des Weiterem mit Raster-scan optoakustischer Mesoskopie (RSOM) untersucht werden, um die Entwicklung der Tumormikrovaskulatur abzubilden und zu quantifizieren. Das Gefäßsystem der Mäusetumormodelle wird vor und zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Strahlentherapie gemessen. Die Veränderungen der Gefäße werden durch die Berechnung von Merkmalen aus RSOM-Bildern quantifiziert und mit Hilfe der Ultramikroskopie validiert.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Bayan Alkotub hat den Fortschritt ihrer Erkenntnisse bereits dreimal im Laborseminar an der TUM vorgestellt. Außerdem ist sie an einer Publikation beteiligt, die 2023 eingereicht wurde. Eine weitere Publikation mit Bayan Alkotub als Erstautorin ist in Vorbereitung.

Submitted

1. Schwab M, **Bashiri Dezfouli A**, Khosravi M, **Alkotub B**, **Multhoff G**. An impaired lactate metabolism and stress response upon diclofenac treatment predicts radiation/chemo-sensitivity. 2023

Angenommen:

2. Wittmann A, Bartels A, **Alkotub B**, Bauer L, Hasanzadeh Kafshgari M, **Multhoff G**. Chronic inflammatory effects of in vivo irradiation of the murine heart on endothelial cells mimic mechanisms involved in atherosclerosis. 2023. Accepted in Strahlentherapie und Onkologie

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universitätsklinikum der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg Klinik für Strahlenheilkunde, Prof. Dr. Gabriele Niedermann Robert-Koch-Str. 3, 79106 Freiburg		Förderkennzeichen: 02 NUK 064C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Radio-EC-2: Kompensation strahleninduzierter Inflammation an der Mikro- vaskulatur durch inflammationshemmende Substanzen, Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.02.2021 bis 31.01.2025	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 806.321,81 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Gabriele Niedermann	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

2. Erfassung direkter und indirekter genotoxischer Effekte auf Endothelzellen und Perizyten aus bestrahltem und nicht bestrahltem Tumor sowie Lunge und Herz.

3. Phänotyp- und Proteom-Analysen (Inflammationsstatus) von Endothelzellen und Perizyten aus bestrahltem und nicht bestrahltem Tumor sowie Lunge und Herz.
4. Erfassung antitumorale 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 2023 haben wir Untersuchungen strahleninduzierter inflammatorischer Veränderungen an Tumorzellen und Endothelzellen aus bestrahlten und nicht bestrahlten Tumoren in abkopalen Tumormodellen fortgesetzt. Experimente zur Strahlensensitivität von malignen Tumorzellen und Tumor-Endothelzellen des bestrahlten Tumors nach nicht-ablativer bzw. ablativer (höher dosierter) RT +/- Immuntherapie sowie niedrigdosierter RT im Vergleich zu nicht bestrahlten Mäusen (Sham RT) wurden weitergeführt und dabei verschiedene Fraktionierungen untersucht. Ein besonderer Schwerpunkt lag zudem auf der Analyse des inflammatorischen cGAS/STING- und des PPAR-alpha Weges. Dabei wurden zunächst hochdimensionale durchflußzytometrische Analysen, Western Blot und ELISA erfolgreich durchgeführt und sehr interessante Ergebnisse für Subpopulationen von Endothelzellen erhalten. Des Weiteren wurden *in vivo* Versuche an abkopalen Maustumormodellen zur Kombination von Bestrahlung und Fenofibrat +/- Immuncheckpointblockade durchgeführt und die antitumoralen Effekte bestimmt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im zweiten Halbjahr werden wir die Untersuchungen zum Einfluss verschiedener Strahlendosis- und Fraktionierungsschemata bezüglich Veränderungen an Tumorzellen und Tumorendothelzellen *in vitro* und an subkutanen Tumormodellen *in vivo* fortsetzen. Neben Untersuchungen zur strahleninduzierten Apoptose sollen auch andere Zelltodformen und Seneszenz untersucht werden. Ein Schwerpunkt soll auf der Charakterisierung der inflammatorischen Veränderungen *in vivo* liegen. Insbesondere möchten wir neben den Veränderungen an malignen Tumorzellen und Tumorendothelzellen auch Ferneffekte auf Endothelzellen des Herzens näher untersuchen. Letzteres ist insbesondere bei der Kombinationstherapie aus Tumorbestrahlung und Fenofibrat +/- Immuncheckpointblockade von grossem Interesse. Es sollen neben hochdimensionalen spektraldurchflußzytometrischen Analysen RNAseq- und Proteomics-Analysen durchgeführt werden. Diese Untersuchungen sollen ein umfassendes Bild von strahleninduzierten Veränderungen der Genexpression von Tumorzellen und Endothelzellen ergeben. Neben dem cGAS/STING-Weg soll dabei auch der PPAR-alpha Weg näher untersucht werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

R. Luo, K. Onyshchenko, L. Wang, S. Gaedicke, A.-L. Grosu, E. Firat, G. Niedermann.

Necroptosis-dependent immunogenicity of cisplatin: implications for enhancing the radiation-induced abscopal effect. *Clin.Cancer Res.* 2023, 29:667-683.

K. Onyshchenko, R. Luo, E. Guffart, S. Gaedicke, A.-L. Grosu, E. Firat, G. Niedermann. Expansion of stem-like CD8+ T cells by adding CD122-directed IL-2 complexes to radiation and

anti-PD1 therapies in mice. *Nat Commun* 2023, 14: 2087. doi: 10.1038/s41467-023-37825-x.

K. Onyshchenko, R. Luo, A. Grosu, E. Firat, G. Niedermann. CD122-directed IL-2/αIL-2 complexes enhance abscopal responses to radiation combined with anti-PD-1. *ESTRO Jahrestagung 2023. Radiotherapy and Oncology Volume 182, Supplement 1, May 2023, Pages S200-S201*

L. Wang, R. Luo, K. Onyshchenko, G. Niedermann. Doxorubicin enhances the abscopal effect depending on tumor cell mitochondrial DNA and STING. *ESTRO Jahrestagung 2023. Radiotherapy and Oncology* May 2023

X. Rao, K. Onyshchenko, L. Wang, M. Wang, G. Niedermann. Comparison of two triple therapy regimens for enhancing the abscopal effect in mice. *DEGRO Jahrestagung 2023. Strahlenther Onkol* 199 (Suppl 1), 1–192 (2023). <https://doi.org/10.1007/s00066-023-02083-9>

K. Onyshchenko, R. Luo, E. Firat, G. Niedermann. IL-2/anti-IL-2 complexes massively expand systemic tumor-specific T cells and enhance abscopal responses to radiation and αPD-1. *DEGRO Jahrestagung 2023. Strahlenther Onkol* 199 (Suppl 1), 1–192 (2023). <https://doi.org/10.1007/s00066-023-02083-9>

L. Wang, R. Luo, K. Onyshchenko, G. Niedermann. Doxorubicin enhances the abscopal effect depending on tumor cell mitochondrial DNA and STING. *DEGRO Jahrestagung 2023. Strahlenther Onkol* 199 (Suppl 1), 1–192 (2023). <https://doi.org/10.1007/s00066-023-02083-9>

L. Wang, R. Luo, K. Onyshchenko, G. Niedermann. Doxorubicin to enhance the abscopal effect depending on tumor cell mitochondrial DNA and cGAS/STING. *J Clin Oncol.* 2023, 41 (16) suppl. E14616

K. Onyshchenko, R. Luo, E. Firat, G. Niedermann. 16th International Wolfsberg Meeting on Molecular Radiation Biology/Oncology. Abscopal responses to radiation combined with anti-PD1 and CD122-directed IL- 2/anti-IL-2 complexes.

X. Rao, K. Onyshchenko, L. Wang, M. Wang, G. Niedermann. 16th International Wolfsberg Meeting on Molecular Radiation Biology/Oncology. Comparison of two triple therapy regimens for enhancing the abscopal effect in mice.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) 85764 Oberschleißheim		Förderkennzeichen: 02 NUK 065AX
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik –Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapie, Teilprojekt AX (bis 30.03.2023 Teilprojekt A am Helmholtz Zentrum München (HMGU))		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2023 bis 30.09.2025	Berichtszeitraum: 01.04.2023 bis 30.06.2023	
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

In Kooperation mit AP1.2 wurde im AP1.1 eine Kalibriereinrichtung für die Alpha-Detektoren entwickelt und von Fa. SARAD GmbH gebaut. In Experimenten mit variablen Parametern wie z.B. Luftstrom oder Druck der Aerosolerzeugung wurde geprüft, ob eine räumlich-zeitlich stabile, charakterisierte Referenzatmosphäre für Aktivitäts- und Partikelkonzentration, sowie die Partikelgrößenverteilung in der Kalibrierkammer etabliert werden kann. Zu diesem Zweck wurde die Homogenität des Aerosolfeldes durch Messung der Aerosolgrößenverteilungen an verschiedenen Positionen und unter verschiedenen Umgebungsbedingungen mit Hilfe eines elektrischen Niederdruckimpaktors (ELPI+, DEKATI) erfasst und bewertet. Der Nachweis der Aktivitätskonzentrationen von ^{223}Ra , ^{225}Ac und Folgeprodukten in der Raumluft in der nuklearmedizinischen Klinik des TUM-MRI (AP4.1) durch Messungen mit einem noch nicht kalibrierten stationären Luftmonitor (Halbleiterdetektor AER5000, SARAD) im „hot lab“ während der Vorbereitung der Therapien und in den Patientenräumen wurde fortgesetzt.

Im AP3 wurden auf Grundlage der ICRP-Publikationen 100, 130 und 137 biokinetische Populationsmodelle für Klinikpersonal und Angehörige von Patienten nach Inhalation von ^{219}Rn -Gas, sowie der Zerfallsprodukte im Körper erstellt. Dabei wurde auch die Modellierung des Atemtrakts berücksichtigt.

Am 04.05.2023 wurde der Gesamtverbund ExperT auf der KERNthemen-Tagung des Projektträgers PTKA in Dresden von Frau Hürkamp vorgestellt. Am 05.05.2023 fand das vierte Projekttreffen mit allen Partnern als Präsenztreffen bei SARAD in Dresden statt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Arbeiten werden entsprechend der Arbeitspaketbeschreibungen fortgeführt.

Im AP1.1 werden die Experimente in der Kalibrierkammer unter Verwendung einer ^{222}Rn -Quelle (ersetzt für die Tests teures und kurzlebige ^{223}Ra und ^{225}Ac) fortgesetzt. Die Homogenität des Aerosolfelds wird durch Messung der Aerosolgrößenverteilung an verschiedenen Positionen in der Kammer und durch Einsatz unterschiedlicher zu kalibrierender Messgeräte (z.B. AER5000, PoCAMon) bewertet. Für die Messung der Raum- und Atemluft der Patienten werden Besuche in den nuklearmedizinischen Kliniken in München stattfinden, um die Vor-Ort-Bedingungen und Therapieabläufe kennenzulernen. Experimente mit Atemluftballons und Messung per Gammasspektrometrie sind zur Messung der Aktivitätskonzentrationen von ^{223}Ra und ^{225}Ac und evtl. ^{177}Lu in der Atemluft von Patienten geplant. Mit der Software SAAM II soll ein biokinetisches Populationsmodell nach ICRP (ICRP Publications 137 und 141) zur Inhalation von ^{225}Ac und seinen Folgeprodukten erstellt werden.

Zu den erstellten Inhalationsmodellen für die Folgeprodukte vom gasförmigen Aktinon (^{219}Rn), ^{215}Po , ^{211}Pb , ^{211}Bi , ^{207}Tl und ^{211}Po werden im AP3 in der Modellsoftware SAAM II Zeit-Aktivitätskurven (TACs) und zeitintegrierte Aktivitätskoeffizienten (TIACs) berechnet. In Kooperation mit AP4.2 werden Aktivitätsdaten für ^{177}Lu -PSMA aus klinischen SPECT-Bildgebungsdaten an Patienten extrahiert und für die Konstruktion eines pharmakokinetischen Modells verwendet. Über die Erstellung der Exhalationsmodelle von ^{219}Rn und Zerfallsprodukte und die Auswertung der internen Dosimetrie wird mit dem Verfassen eines Manuskripts für eine *peer-reviewed* Publikation begonnen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

A. Delker, M. Schleske, G. Liubchenko, I. Berg, M.J. Zacherl, M. Brendel, F.J. Gildehaus, M. Rumiantcev, S. Resch, K. Hürkamp, V. Wenter, L.M. Unterrainer, P. Bartenstein, S.I. Ziegler, L. Beyer, G. Böning (2023). *Biodistribution and dosimetry for combined [^{177}Lu]Lu-PSMA-I&T/[^{225}Ac]Ac-PSMA-I&T therapy using multi-isotope quantitative SPECT imaging*. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 50, 1280-1290.

<https://doi.org/10.1007/s00259-022-06092-1>.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik Ismaninger Straße 22, 81675 München		Förderkennzeichen: 02 NUK 065B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ExpertT: Strahlenschutz in der Klinik - Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2021 bis 30.09.2024	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 146.857,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Wolfgang Weber	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Es wurden weitere Wischproben an repräsentativen Oberflächen in den Patientenzimmern während des 48-stündigen stationären Aufenthaltes nach Gabe der ^{177}Lu -PSMA Therapie genommen, um das potentielle Kontaminationsrisiko zu untersuchen. Zusätzlich wurden die Böden nach Entlassung der Patienten mit einem Kontaminationsmonitor geprüft und weitere Wischproben genommen. Diese Vorgehensweise wurde nun ebenfalls auf die ^{225}Ac -PSMA Therapie angewandt und dort erneut Wischproben nach obigem Schema genommen. Die Proben wurden im Gammacounter für je 10 Minuten gemessen und die detektierten Zerfälle anschließend mittels zuerst bestimmten Kalibrationsfaktoren (für ^{177}Lu bzw. ^{225}Ac) in die Einheit Becquerel (Bq) umgewandelt. Eine Zerfallskorrektur wurde zwischen dem Zeitpunkt der Probennahme sowie der Messung im Gammacounter angewandt. Insgesamt wurden 251 Proben von 19 ^{177}Lu -PSMA und 5 ^{225}Ac -PSMA Therapien analysiert. In 21 von 24 Therapien wurden lokale Kontaminationen der Böden in den Patientenzimmern festgestellt. Die höchsten Kontaminationen von Oberflächen waren die Toilettensitze, gefolgt von Türgriffen und Wasserhähnen. Die höchsten Kontaminationen betragen 46,7 kBq (^{177}Lu) und 5,6 kBq (^{225}Ac) auf den Toilettensitzen sowie lokalisiert auf den Böden mit bis zu 5163 kBq/m² (^{177}Lu) und 4,7 kBq/m² (^{225}Ac). Dies führte zu Dekontaminationsmaßnahmen der Böden. Die ^{225}Ac -PSMA Therapie ist vergleichsweise selten und findet maximal einmal pro Monat statt, daher dauert es bis Proben von einem größeren Patientenkollektiv gesammelt werden können. Des Weiteren führen wir bei den ^{225}Ac -PSMA Therapien eine Messung der Raumlufte bei der Synthese und danach in den Patientenzimmern mit dem Gerät AER5000 der Firma SARAD durch. Zusätzlich wurden Urinproben von Patienten und Mitarbeitern der Radiopharmazie gesammelt und zur Analyse an die Firma VKTA verschickt.

4. Geplante Weiterarbeiten

- Weitere Sammlung von Urinproben von Patienten und Mitarbeitern nach ^{177}Lu -PSMA Therapie zur Analyse bei VKTA;
- Weitere Wischproben in Patientenzimmern, insbesondere während der ^{225}Ac -PSMA Therapie;
- Erneute Messungen der ^{225}Ac -Raumlufte mit dem neu kalibrierten SARADs AER5000 Messgerät während ^{225}Ac -PSMA-Synthese im Heißlabor (Personal aus der Radiopharmazie) sowie posttherapeutische Messungen der ^{225}Ac -Ausatmung (^{225}Ac -PSMA Patienten).

5. Berichte, Veröffentlichungen

- Young investigator poster presentation auf der Klausurtagung der Strahlenschutzkommission in Mainz (03/23)
- Vortrag auf der Jahrestagung der Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI) in Chicago (06/23)

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Ludwig-Maximilians-Universität München LMU Klinikum - Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin Marchioninstr. 15, 81377 München		Förderkennzeichen: 02 NUK 065C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2021 bis 30.09.2024	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 285.199,00 EUR	Projektleiterin: Prof. Dr. Sibylle Ziegler	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspaket

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Die Arbeit an der Methode der transmissionsabhängigen Streukorrektur (TDSC) zur Optimierung der ^{225}Ac -SPECT im Hinblick auf Bildqualität und Quantifizierung wurde fortgesetzt. Als Basis dient die Arbeit von Sohlberg et al. 2008 (<https://doi.org/10.1007/s12149-008-0170-z>). Zunächst wurden Monte Carlo Simulationen (SIMIND) eines SIEMENS SPECT Systems und einer ^{225}Ac -Punktquelle in einem Streumedium variabler Dicke (Wasser) durchgeführt. Aus den Simulationsergebnissen wurden dann das Streuprofil sowie das Streuungs-zu-Primär-Verhältnis für verschiedene Streudicken abgeleitet. Beides kann in der iterativen Bildrekonstruktion dazu genutzt werden die Streuung im Objekt auf Basis der geschätzten Aktivitätsverteilung zu modellieren.

Da die simulierten Streumodelle auf reale Patientenmessungen angewendet werden sollen, war es darüber hinaus notwendig die SIMIND Simulationen mittels realer Messungen einer ^{225}Ac -Linienquelle auf einem SIEMENS SPECT System zu überprüfen. Ein Glasröhrchen (6 cm lang, 1 mm Durchmesser) wurde mit 20 kBq ^{225}Ac gefüllt und in vier verschiedenen ausgewählten Konfigurationen entsprechend der vorangegangenen Simulationen gemessen: ohne Wasser zwischen Linienquelle und Detektor, sowie 4, 8 und 12 cm Wasser zwischen Linienquelle und Detektor. Für alle gemessenen Energiefenster (440 keV, 218 keV, 80 keV) des ^{225}Ac wurde eine gute Übereinstimmung zwischen den simulierten und den experimentell gemessenen Aktivitätsverteilungen festgestellt.

Die TDSC Methode wurde an einem selbst gebauten Phantom (ca. 3.5 Liter Gesamtvolumen; Einsätze mit Volumina von 200, 45 und 20 ml; Vordergrund-zu-Hintergrund-Verhältnis von ca. 6:1) und an drei Patienten (ca. 8 MBq ^{225}Ac -PSMA-I&T) getestet, sowie mit der konventionellen Energiefenster-basierten Streukorrektur verglichen.

Die TDSC zeigte für den Photopeak bei 440 keV und für alle Einsätze in der Phantomstudie ein verbessertes Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) im Vergleich zur konventionellen Energiefenster-basierten Streukorrektur. In der Patientenstudie ergab sich nach TDSC eine erhöhte Anreicherung in den Nieren. Für die gemessenen Tumoraktivitäten ergaben sich ähnliche Werte für die TDSC und für die Energiefenster-basierte Streukorrektur. Für den Photopeak bei 218 keV sowie die Bildgebung der Röntgenemission (ca. 80 keV) wurden ebenfalls verbesserte SNR in der Phantomstudie und erhöhte Nieren- als auch Läsionsaktivitäten in der Patientenstudie beobachtet. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass der Kalibrationsfaktor für die Quantifizierung des Photopeaks bei 218 keV bei Verwendung der TDSC nicht länger von der Akquisitionszeit abhängt. Letzteres entspricht der gängigen Erwartung in der SPECT Bildgebung. Bei der iterativen SPECT Rekonstruktion unter Verwendung einer konventionellen Energiefenster-basierten Streukorrektur zeigte sich jedoch bisher abermals ein Messzeit-abhängiger Kalibrationsfaktor bei 218 keV. Insgesamt wurde die Bildqualität für alle gemessenen Energiefenster verbessert.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die TDSC soll an einer größeren Patientenkohorte getestet werden, sowie die generellen Bildeigenschaften und Quantifizierung aller Energiefenster weiter untersucht werden. Hierbei ist nach wie vor die Untersuchung der Aktivitätsverteilung für die Energiefenster bei 218 keV und 440 keV von Interesse, da signifikante Unterschiede auf eine abweichende Pharmakokinetik der ^{225}Ac -Töchter hinweisen kann. Ziel ist es zudem, die Entstehung der Röntgenemission bei 80 keV genauer zu untersuchen. Letztere kann unter Umständen zur Verbesserung der Zählstatistik insbesondere des Photopeaks bei 440 keV verwendet werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Comparison of transmission-dependent and energy-window based scatter correction methods for quantitative SPECT imaging for ^{225}Ac . G. Liubchenko, M. Rumiantcev, M. J. Zacherl, F. J. Gildehaus, A. Harbach, I. Berg, S. Resch, V. Wenter, P. Bartenstein, S. Ziegler, G. Böning, A. Delker. Angenommen auf der EANM 2023, Wien, 9.-13. September 2023.

Evaluierung der Pharmakokinetik von Bi-213 für die kombinierte Ac-225/Lu-177-PSMA-I&T-Therapie. G. Liubchenko, M. Rumiantcev, M. J. Zacherl, F. J. Gildehaus, A. Harbach, I. Berg, S. Resch, V. Wenter, P. Bartenstein, S. Ziegler, G. Böning, A. Delker. e-Poster, Nuklearmedizin 2023, Leipzig, 19.-22. April 2023.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: VKTA – Strahlenschutz, Analytik & Entsorgung e.V.		Förderkennzeichen: 02 NUK 065D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt D		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2021 bis 30.09.2024	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 240.400,00 EUR	Projektleiterin: Dr. Sina Großmann	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

Das Teilprojekt D befasst sich mit der Analytik von Ausscheidungsproben zur Überwachung der Inkorporation der eingesetzten Radionuklide, vor allem für Beschäftigte von Kliniken und Pflegediensten sowie für Angehörige, aber auch für den Patienten selbst. Ziel ist die Entwicklung von routinetauglichen Analyseverfahren für ^{223}Ra und ^{225}Ac sowie deren Anwendung zur experimentellen Abschätzung der Strahlenexposition von Kontaktpersonen, die im Zusammenhang mit den Ausscheidungsraten des Patienten steht.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspaket

Schritt 1: Entwicklung von routinetauglichen Methoden zur Bestimmung von ^{223}Ra und ^{225}Ac in Urin und Stuhl

Schritt 2: Ausscheidungsanalytik von Patienten sowie Beschäftigten und pflegenden Familienangehörigen und Abschätzung der Strahlenexposition

Schritt 3: Analytik von Probenmaterial der anderen Arbeitspakete

Schritt 4: Überlegungen zur Übertragung auf ^{227}Th -haltige Radiopharmaka

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Bei der Methodenentwicklung zur Analyse von Ac-225 in Urin unter Verwendung von Am-243 als Tracer sowie RE-Resin (Triskem) zeichnete sich zuletzt ab, dass die organische Matrix bei größeren Urinmengen (> 250 ml) besser abgetrennt werden muss um auch Tagesausscheidungsmengen analysieren zu können.

Es zeigte sich, dass bei offener Veraschung des Hydroxidniederschlags aus 1 L Urin bei 450°C die Wiederfindung des zugegebenen Analyts Ac-225 um ca. 18-25 % geringer ausfällt als für den Tracer Am-243. (Zugegeben wurde eine im Gleichgewicht stehende Th-229-Tracerlösung. Das Th wird mittels Extraktionschromatographie über TEVA-Resin abgetrennt.) Ein doppelter Versuch mit Aufschluss des Niederschlags mittels Mikrowelle führte zwar zu guten Ausbeuten > 75 %, aber wieder zu Differenzen von ca. 15-18 % zwischen den Ausbeuten des Analyten (Ac-225) und des Tracers (Am-243). Der Verdacht, dass Ac-225 bei stärkerem Erhitzen flüchtig wird, bestätigte sich in einem separaten Test mit reinen Tracerlösungen und offener Veraschung jedoch nicht.

Dennoch wurde die Methode erneut mit Veraschung bei 450°C wiederholt und nun auf Abdecken des Probenschälchens mittels Uhrglas geachtet. Dieser Doppelversuch führte zu sehr guten Ausbeuten > 90 % und nur geringen Unterschieden von < 2,5 % in den Wiederfindungen von Analyt und Tracer.

Diese Probenbehandlung wurde daraufhin weitere sechsmal ebenso für je 1 L Urin wiederholt. In 7 von den insgesamt 8 Versuchen wurden dabei stets sehr gute Ausbeuten > 75% erreicht und die Differenz der Ausbeuten von Analyt und Tracer lagen bei < 5%. In einem der 8 Versuche wurde eine Differenz von 25 % beobachtet. Es scheint sich jedoch um einen Ausreißer zu handeln. Eine mögliche Ursache könnte das Verrutschen des Uhrglases als Abdeckung bei der Veraschung sein, da die Differenz in der Größenordnung liegt, wie dies bei gleichen Versuchsabläufen mit Veraschung ohne Abdeckung der Fall war.

Durch die Kooperationspartner an der Klinik München wurde uns erstmals Urin eines Patienten nach der Behandlung mit 10 MBq Ac-225-PSMA zugesandt. Dieser Urin wurde zunächst mittels Gammaspktrometrie gemessen. Aufgrund der sehr hohen Aktivität von 800 Bq/ml bzw. 61 Bq/ml zum Messdatum (30.05.2023) wurde für einen Test der neuen Methode von den Proben eine Verdünnung von 1:100 bzw. 1:10 mit verdünnter Salpetersäure hergestellt und von dieser Verdünnung nur 100 µl eingesetzt um jeweils 1 L Urins zu spiken. Die Analyse unter Verwendung der entwickelten Methode führte zu sehr guten Ausbeuten des Tracers von über 95 % und bestätigte die erwartete Größenordnung der laut der Gammaanalyse erwarteten Gehalte an Ac-225.

4. Geplante Weiterarbeiten

- Weitere Validierung der neuen Methode zur Analyse von Ac-225 in Urin: Überprüfung der Laborpräzision hinsichtlich wechselnder Bearbeiter.
- Analyse von Proben aus dem Klinikbereich: z.B. Aufnahme eines Testdatensatzes von Patienten sowie von Klinikpersonal. Dazu umfassende Planung bezüglich Probenahme und -transport mit den Kooperationspartnern aus dem Klinikbereich.
- Modifikation der bestehenden Methode zur Analyse von Ra-226 um auch Ra-223 in Urin mittels Alphaspektrometrie zu analysieren.

5. Berichte, Veröffentlichungen

keine

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: SARAD GmbH		Förderkennzeichen: 02 NUK 065E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt E		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung BMBF		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2021 bis 30.09.2024	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 178.132,00 EUR	Projektleiter: Veikko Oeser	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Zur palliativen Behandlung von metastasierendem, kastrationsrefraktärem Prostatakrebs werden

zunehmend neue nuklearmedizinische Therapieansätze in deutschen Kliniken verfolgt, bei denen z.T. flüchtige Radionuklide von den Patienten ausgeschieden werden. Dazu gehören neben dem bereits zugelassenen Radium-223 (²²³Ra) insbesondere Therapien mit Lutetium-177 oder Actinium-225 markierten Liganden des „Prostata Spezifischen Membran Antigens“ (PSMA I&T, PSMA-617) und Radiopeptiden (DOTATATE). Bei einer Radionuklidtherapie werden dem Patienten hohe Aktivitäten an Radionukliden appliziert. Diese Radionuklide und ihre Folgeprodukte werden vom Patienten über die Atemluft, die Haut, den Urin und den Stuhl zum großen Teil wieder ausgeschieden. Klinikpersonal und Angehörige der Patienten sind während und nach der Therapie über die emittierte Gamma- und Bremsstrahlung, aber auch die Raumluft, die Atemluft oder über Hautkontaminationen in Folge der Versorgung der Patienten einer erhöhten Strahlenexposition ausgesetzt. Dabei sind die Strahldosen für Ärzte, klinisches Personal und andere involvierte Personen so niedrig wie möglich zu halten (ICRP 2007, 2007a). Im Verbundprojekt soll deshalb untersucht werden, welche Expositionen durch die behandelten Patienten in der Klinik entstehen, wie hoch die effektiven Dosen für Klinikpersonal und Angehörige sein werden und wie sie minimiert werden können. Eine individualisierte Dosimetrie der nuklearmedizinischen Therapien, die die Berechnung der erzielten Tumordosis sowie der Strahlenexposition von Risiko-Organen des einzelnen Patienten beinhaltet, soll den Einsatz der Radionuklide optimieren. Damit soll gleichzeitig der Strahlenschutz für Patient, Klinikpersonal und Angehörige verbessert werden (COUNCIL DIRECTIVE 2013/59/EURATOM).

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

AP1.2.2 Entwicklung von Hardwarekomponenten und Design

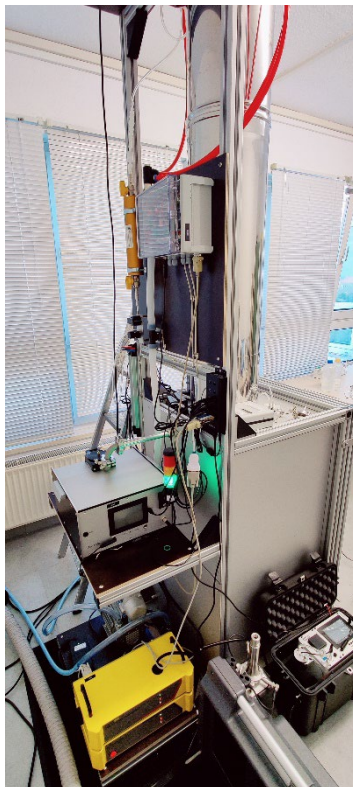
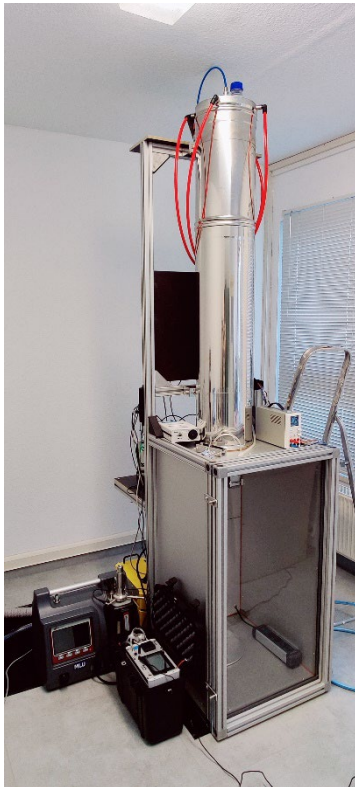
- Konzeption, Konstruktion und Erstellung der Test- und Kalibrierumgebung
- Konstruktion Probenahme-Einrichtung und Aufbau erster Prototypen

- Konzeption für Probenahme-Einrichtungen, Charakterisierung der Aerosol-Atmosphären
- Implementierung des Messalgorithmus in Messgerät
- Test, Optimierung und Kalibrierung der Messgeräte
- Entwicklung und Anpassung von spezifischer Hardware

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Die Kalibriereinrichtung wurde fertiggestellt.

Generierung der Aerosolatmosphäre



Zunächst wurde ein Messprogramm zur Bewertung der Partikelgrößenverteilung im Kalibrierkanal unter Verwendung unterschiedlicher Aerosol-Flüssigkeiten durchgeführt. Dazu wurde das Partikelspektrum mit einem optischen und einem elektrostatischen Partikel-Spektrometer gemessen. Dabei konnte festgestellt werden, dass die Größenverteilung unter Verwendung einer 0,9%-igen Kochsalzlösung das beim Ausatmen entstehende Partikelspektrum recht gut nachbildet. Anschließend wurde die Reproduzierbarkeit und das zeitliche Verhalten der Aerosolkonzentration untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass die Konzentration im Laufe von mehreren Stunden ansteigt (Abb. 2). Die These, dass sich die Konzentration der Kochsalzlösung während der Aerosolgeneration ändert,

konnte mit einer Messreihe bestätigt werden (Abb. 3). Eine weitere Versuchsreihe diente dem Nachweis der Homogenität der Partikelkonzentration und -größenverteilung über dem Querschnitt des Kalibrierkanals.

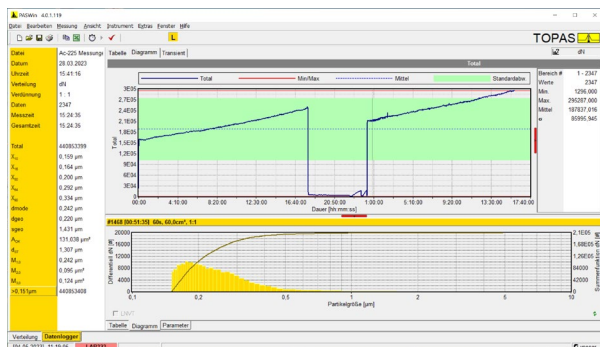


Abb.2

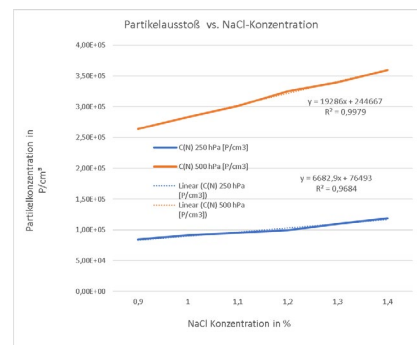


Abb. 3

Einbringen der Aktivität Ac-225 in Aerosolflüssigkeit

Im zunächst verfolgten Lösungsansatz wurde Ac-225 in die Kochsalzlösung des Aerosolgenerators gemischt. Die Ausgangsaktivität in der Vorratsflasche wurde gammaspektroskopisch bestimmt und die Aktivitätskonzentration mit einem Referenzgerät gemessen. Bei der Aktivitäts-Bilanzierung wurde festgestellt, dass der Aktivitätsverlust in der Flasche gegenüber der vom Referenzgerät gesammelten Aktivität um eine Größenordnung höher ausfiel, mit Ausnahme des Zeitraumes direkt nach dem Einbringen des Ac-225. Die fehlende Aktivität konnte alphaspektroskopisch auf den Oberflächen der Edelstahldüse des Aerosolgenerators nachgewiesen werden. Während der mehrstündigen Generationsphase ergab sich eine relativ konstante Ac-225 Aktivität, wobei ein nicht plausibles Ungleichgewicht zwischen Po-213 und den anderen Tochternukliden festgestellt wurde (Abb. 4 und 5).

Hier könnte unterschiedliches chemisches Verhalten die Ursache sein. Aufgrund der nicht sicher quantifizierbaren Abscheidung des Ac-225 an den Oberflächen, ist eine direkte Rückführung auf die Aerosolflüssigkeit nicht möglich, so dass dieser Ansatz zunächst nicht weiterverfolgt wurde.

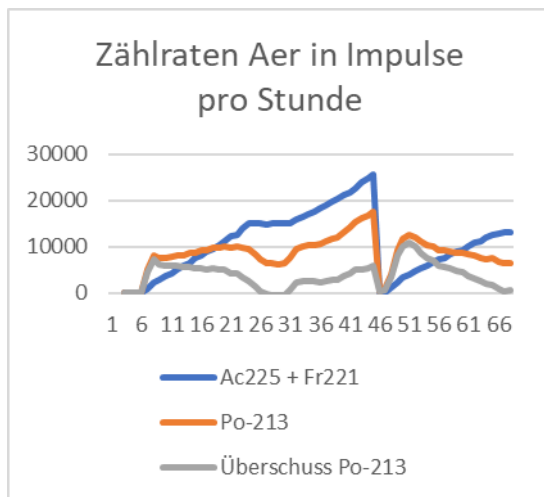


Abb. 4

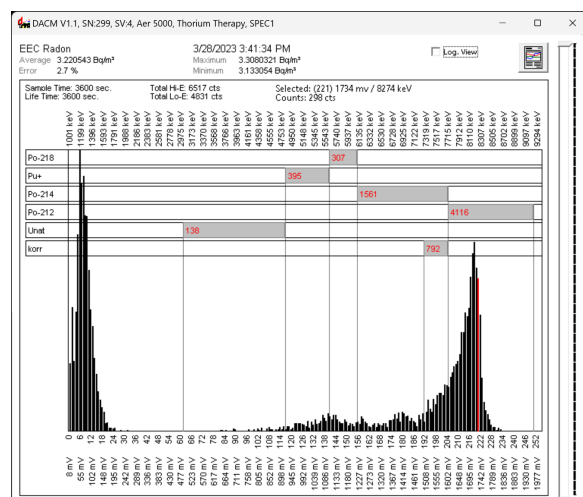


Abb. 5

Generierung von Po-218 aus Rn-222

In diesem Ansatz wird die Rückführung auf eine Radonquelle mit definierter Emanation verfolgt. Aus der sich im Hauptluftstrom ergebenden Radon-Konzentration, der Zerfallskonstante und der mittleren Verweilzeit eines Volumenelementes ergeben sich eine theoretische Po-214 Konzentrationen am Auslass des Kalibrierkanals. Von grundlegender Bedeutung für die Aktivitätsbilanz ist die vollständige Anlagerung aller Po-218 Atome. In Versuchen wurde festgestellt, dass dies ab einer Partikelkonzentration von ca. 10^5 Partikeln pro Kubikzentimeter gewährleistet ist.

Bei ersten Versuchen konnte die theoretische Po-218 Konzentration unerwartet exakt nachgewiesen werden. Bei Langzeitmessung ergab sich aber eine starke Variation im Tagesverlauf, d.h. ein Anstieg in den Nachtstunden (Abb. 6). Die Daten-Analyse deutet auf eine thermisch angetriebene Gegenströmung im Kanal hin, da der Kanal mit radonarmer Außenluft gespeist wird und somit erwärmte Luft aus der Kalibrierbox in den oben kühleren Kanal aufsteigen kann. Im Betrieb mit Raumluft wurde dieser Effekt nicht deutlich sichtbar, allerdings variiert die Radonkonzentration stark durch die variable Raumluftkonzentration. Die parallele Messung mit einem Radonmonitor lieferte nur qualitativ Aufschluss, da die statistische Schwankungsbreite bei diesen relativ geringen Konzentrationen zu groß ist.

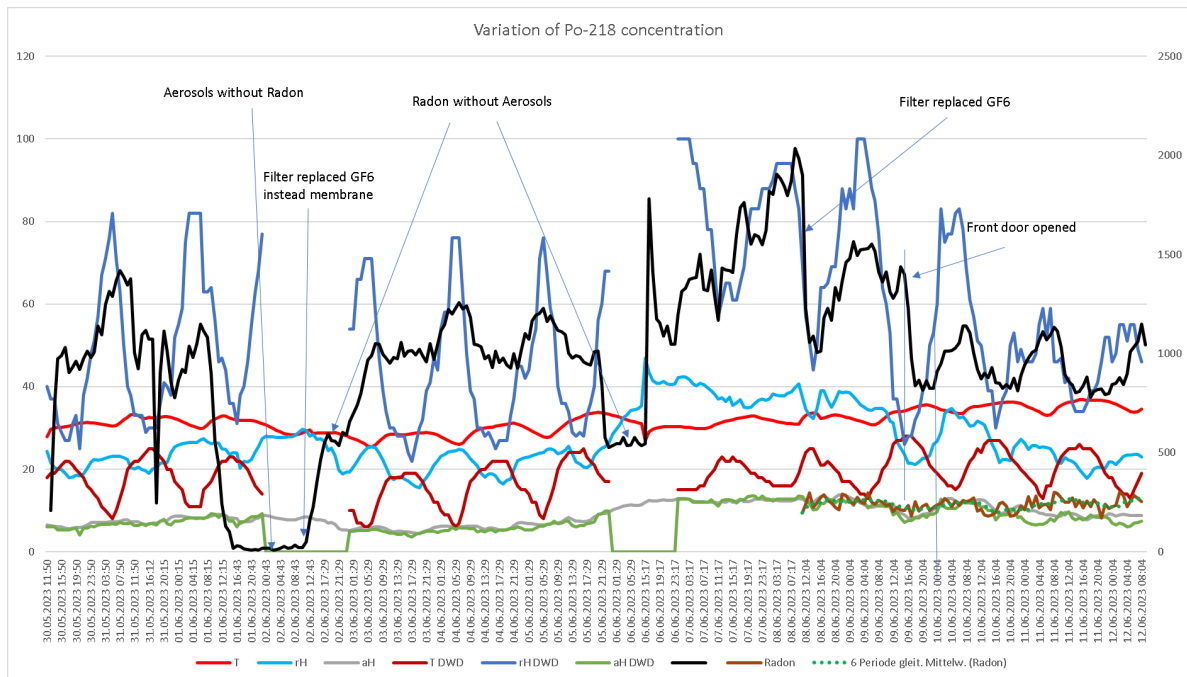


Abb. 6

4. Geplante Weiterarbeiten

Maßnahmen zur Vermeidung der thermischen Luftbewegung durch Einsatz eines Wärmetauschers, der die Außenluft vor dem Eintritt in den Kalibrierkanal auf Raumtemperatur erwärmt. Zielstellung ist zunächst die zeitkonstante Generierung einer Po-218 Atmosphäre. Nach Erreichen dieses Ziels soll die Homogenität der Aktivitätskonzentration über den Querschnitt des Kanalaustritts nachgewiesen werden. Diese kann aufgrund des nachträglichen Anlagerungsprozesses von der Aerosolkonzentration abweichen. Abschließend sollen das Verhalten mit unterschiedlichem Kalibriergut (Geometrie und Luftentnahme) untersucht werden, um die Einsatzgrenzen der Kalibriereinrichtung zu ermitteln.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Es wurden bisher keine Berichte oder Veröffentlichungen publiziert.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Technische Universität Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 069
Vorhabensbezeichnung: Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen nach niedrigen Strahlendosen: Mechanismus und zelluläre Auswirkungen (Akronym: LowRad)		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung BMBF		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2022 bis 30.06.2026	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
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.

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

2. Untersuchungsprogramm /Arbeitspakete

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

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

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

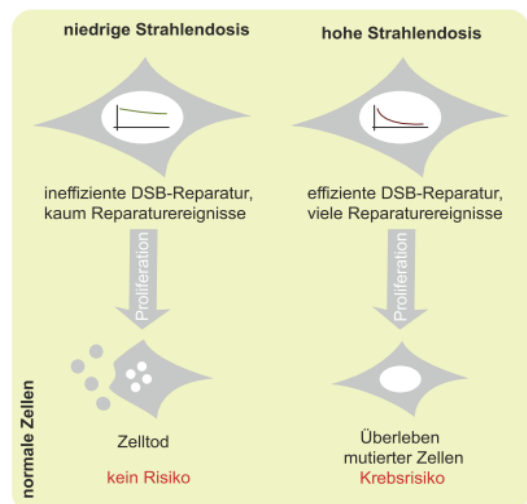


Abb. 1: Graphische Darstellung der Arbeitshypothese im Projekt LowRad

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.

Studien zu TP1 zeigen, dass niedrige Strahlendosen nicht genügend Radikale (ROS) erzeugen, um ein zentrales Enzym der DNA-Reparatur, die DNA-PK, zu aktivieren. Die Aktivität der DNA-PK wird wahrscheinlich durch PRDX2 als Redox-Sensor moduliert. Um die für diese Interaktion wichtigen Zentren bei PRDX2 zu identifizieren, wurden verschiedene Plasmide zur Expression von PRDX2-Mutanten hergestellt. Die ersten Co-IPs mit diesen PRDX2-Mutanten deuten darauf hin, dass die Redox-Sensorfunktion von PRDX2 über die zentralen Cysteine für die Interaktion entscheidend ist. Weitere Experimente sollen dieses Ergebnis konsolidieren und die Interaktionsstelle an der DNA-PK identifizieren. In TP2 laufen die Vorbereitungen für den Screen zur Identifizierung neuer Faktoren, die die DSB-Reparatur nach niedrigen Strahlendosen regulieren. Aktuell wird die Kinaseaktivität der DNA-PKs hinsichtlich ihrer Fähigkeit zur Fokusbildung als Endpunkt der Analyse untersucht.

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 Etablierung des *Cytokinesis-blocked Micronuclei-Assay* fortgesetzt und die auf Basis der Literatur erwartete linear-quadratische Dosisabhängigkeit der Bildung von Mikronuklei (MN) nach Bestrahlung mit Röntgenstrahlen nachgewiesen. Um die Sensitivität der Methode für die Analyse von niedrigen Strahlendosen zu erhöhen, werden aktuell CENPA und γ H2AX als zusätzliche Marker für die Identifikation strahleninduzierter MN getestet. In TP4 werden in enger Zusammenarbeit mit TP5 erste Experimente in der Lebendzellmikroskopie über 24 h hinweg durchgeführt, um zu untersuchen, ob die Belichtung durch die Bildaufnahme bei der Lebendzellmikroskopie die Entstehung und Reparatur von spontan auftretenden DSBs beeinflusst. Darüber hinaus wurde der Reporter 53BP1-mCherry auf seine Zuverlässigkeit als DSB-Marker überprüft und neben Kolokalisationsstudien mit etablierten DSB-Markern auch Reparaturkinetiken durchgeführt.

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 ggfs. eine erhöhte Krebsdisposition nach niedrigen Strahlendosen verursachen.

In TP 5 wurde die p53-Antwort nach Wiederaufnahme des Zellzyklus von ruhenden MCF10A-Zellen untersucht sowie in Kombination mit Bestrahlung mit verschiedenen Strahlendosen. Die beobachtete, vorläufige Korrelation zwischen der Anzahl an DSB und der Anzahl an p53 Pulsen sowie dem Anteil der Zellen, die eine p53-Antwort zeigen, muss nach Optimierung der Foci-Segmentierung durch TP6 noch bestätigt werden. In TP6 wurde die automatisierten Focuserkennung in den Bildern aus der Lebendzellmikroskopie durch die Verwendung eines Objektivs mit höherer Vergrößerung und die Aufnahme von Z-Stapeln verbessert. Weiterhin wurden die bestehenden MatlabSkripte im Hinblick auf die Erkennung bzw. Segmentierung der Foci optimiert. Wir planen, Deep-Learning-Modelle in diesen Segmentierungsprozess zu integrieren, um langfristig eine effizientere und genauere automatisierte Methode zur Erkennung und Verfolgung von Foci zu erreichen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die beschriebenen Studien der einzelnen Teilprojekte werden fortgesetzt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Es sind bisher keine Berichte oder Veröffentlichungen entstanden. Im März und Juli fanden (kleinere) Projektmeetings statt, um den Austausch, die Vernetzung und die Zusammenarbeit zwischen den beteiligten Wissenschaftlern zu fördern.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universität Freiburg		Förderkennzeichen: 02 NUK 070A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt OSKAR: Ortsaufgelöste Strahlungskamera mit Radionuklididentifikation, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung BMBF		
Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2022 bis 31.07.2025	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.428.963,00 EUR	Projektleiter: Dr. Simon Procz	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

- AP3: Der Computer, auf dem die benutzerdefinierte Software des Prototyps laufen wird, wurde ordnungsgemäß eingerichtet, und alle Detektortests wurden darauf durchgeführt, um sicherzustellen, dass er über eine angemessene Verarbeitungskapazität verfügt. Erste Gehäuseentwürfe wurden erstellt, um ein 3D-gedrucktes Gehäuse zu erhalten, das speziell für die Unterbringung des Ensembles aus Computer, Detektor und Hochspannungsquelle hergestellt wird.
- AP4: 5 mm CdTe-Detektoren wurden erfolgreich mit dem Gerät getestet, ebenso wie die erforderliche Hochspannungsversorgung.
- AP6: Die Arbeiten im AP6 innerhalb der ersten Projektmonate konzentrierten sich auf die Ausschreibung und Auswahl geeigneter Wissenschaftler für die offene Stelle eines Doktoranden. Bewerbungsgespräche wurden durchgeführt, aber die Besetzung der Stellen ist noch offen. Parallel dazu wurden erste Arbeiten zum Aufbau und Konzeption der Auslese in Zusammenarbeit mit anderen Forschungsgruppen durchgeführt.
- AP7: Es wurden erste Leistungstests von 5mm- und 3mm-CdTe-Detektoren hinsichtlich Stromverbrauch, thermischer Stabilität, Materialabsorptionsleistung, verrauschten Pixeln, Ausgangsdatenraten, Ladungsteilung und Zählraten unter Verwendung von Am241 und Cs137-Radionukliden für mittel- und hochenergetische Gammaanregung durchgeführt. Mit diesen Tests wird sichergestellt, dass die Detektoren ordnungsgemäß vorbereitet wurden und dass sie funktionsfähig und für den Einsatz im Prototyp geeignet sind.
- AP11: Die 5 mm dicken CdTe-Detektoren wurden ab Werk für einen bestimmten Betriebspunkt kalibriert. So konnte überprüft werden, dass der Detektor die Kalibrierungen akzeptiert, was durch spektroskopische Messungen im Messstand bestätigt wurde. Die Werkskalibrierung muss ersetzt werden, da sie für die Anwendung nicht geeignet ist, insbesondere im Hinblick auf den Stromverbrauch und die langfristige Lebensdauer des Detektors. Die Methode zur Bestimmung von Strahlungsmaxima wurde erfolgreich mit der Werkskalibrierung getestet.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Weiterarbeiten richten sich nach dem Arbeitsplan.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Im Berichtszeitraum wurden keine Veröffentlichungen publiziert.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung eingetragener Verein		Förderkennzeichen: 02 NUK 070B
Vorhabensbezeichnung: OSKAR – Ortsaufgelöste Strahlungskamera mit Radionuklididentifikation, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheits- und Strahlungsforschung BMBF		
Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2022 bis 31.07.2025	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
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 potentiell 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 genaue und 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 zurückspiegeln, so dass am Ende des Projekts sichergestellt wird, dass das System für die BOS-Kräfte auch im robotergestützten Einsatz nutzbar ist.

Ein Bezug zu anderen derzeit laufenden Vorhaben besteht nicht.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Für das OSKAR Teilprojekt B relevante Arbeitspakete:

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

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

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

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

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP10: Wurde noch nicht begonnen.

AP4: Konnte auf Grund der Verspätung in Beschaffungsprozessen beim Kamerabau und damit in der Bereitstellung der Kamera für die Tests noch nicht begonnen werden.

AP12:

Basierend auf den Ergebnissen aus DURCHBLICK und Gesprächen mit Endanwendern, insbesondere vom Strahlenschutz des Ministeriums für Umwelt, Klima und Energiewirtschaft Baden-Württemberg (UM BW), wurden erste zu testende Messparameter und Testszenarien erarbeitet.

Für die ersten Tests wurden insbesondere Evaluationen der Performanz bzgl. unterschiedlichen Messabständen zwischen Quelle und Kamera, sowie deren Winkelverhalten zu gerichteter Strahlung als besonders relevant eingestuft. Dabei sollen insbesondere die Messzeiten und deren Auswirkung auf die Messgenauigkeit betrachtet werden. Des Weiteren soll mit verschiedenen Abschattungen und Materialien zwischen Quelle und Detektor dessen Sensitivität getestet werden. Auch sollen Versuche mit unterschiedlich starken Photonquellen zwischen 10 keV - 60 MeV ebenso durchgeführt werden wie Tests mit unterschiedlichen natürlichen radioaktiven Strahlern. Als weitere relevante Punkte wurden Umgebungskonditionen, wie Wettergegebenheiten (z.B. Luftfeuchtigkeit oder Nebel) und insbesondere die Temperatur als relevant ermittelt. Längerfristig soll dann auch die Detektion von Flächen- oder Luftkontamination betrachtet werden.

Mit diesen unterschiedlichen Parametern wurde eine Versuchsmatrix aufgestellt, anhand derer die ersten Evaluationstests durchgeführt werden sollen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im 2. Halbjahr 2023 soll durch das FMF min. ein Prototyp der OSKAR-3 Kamera zur Verfügung gestellt werden und an Hand der in AP12 erarbeiteten Versuchsmatrix in mehreren Messkampagnen evaluiert werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Alpharis Technology GmbH		Förderkennzeichen: 02 NUK 070C	
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt OSKAR: Ortsaufgelöste Strahlungskamera mit Radionuklididentifikation, Teilprojekt C			
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung BMBF			
Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2022 bis 31.07.2025		Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 31.253,00 EUR		Projektleiter: Dr. Simon Procz	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Ziel des Vorhabens ist die Entwicklung von zwei neuartigen Strahlungskamera-Prototypen namens OSKAR-3 und OSKAR-4, die mittels Analyse des Compton-Effekts eine direkte Lokalisierung radioaktiver Quellen ermöglichen. Hierfür werden Timepix-3/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 Mehr-wert gegenüber bestehenden Strahlungsdetektoren darstellt. Weiterhin werden nicht nur Gamma-Photonen detektiert und analysiert, sondern auch Beta-Teilchen. Das Einsatzgebiet dieser Strahlungskamera ist somit interdisziplinär: im Vorhaben wird der Nutzen für den nuklearen Rückbau, die Überprüfung von Altmetall, im Bereich Sicherheit und Terrorismus-bekämpfung, 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 Alphas Technology GmbH ist verantwortlich für die Durchführung des Arbeitspakets 2.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse im Berichtszeitraum

AP2: Die Arbeiten zur Radionuklididentifikation konnten im Juni '23 begonnen werden, nachdem der hierfür nötige Detektor durch die Uni Freiburg leihweise zur Verfügung gestellt worden ist.

Die vom Hersteller Advacam s.r.o bereitgestellte Kalibrierung hat sich erwartungsgemäß als nicht geeignet für das Vorhaben herausgestellt und wurde in einem ersten Schritt durch eine Kalibrierung ersetzt, bei der Röntgen-Photonen im Energiebereich von 15 bis 90 keV von der Rückseite des Detektors (bump bond side) eingestrahlt worden sind. Die so erzielte Kalibrierung ermöglicht hinreichend genaue Messungen bis hinauf zu ^{137}Cs (662 keV). Für noch präzisere Resultate, insbesondere bei höheren Energien, ist eine clusterbasierte Kalibrierung vorgesehen, zu der erste Messungen durchgeführt worden sind.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Weiterarbeiten richten sich nach dem Arbeitsplan. Der größte Teil an Messungen und Algorithmus-Entwicklungen erfolgt in der zweiten Jahreshälfte des Jahres 2023.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Im Berichtszeitraum wurden keine Veröffentlichungen publiziert.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Universitätsklinikum – Klinik für Strahlentherapie – Arbeitsgruppe Strahlen-Osteoimmunologie; UKER		Förderkennzeichen: 02 NUK 073
Vorhabensbezeichnung: NukSiFutur Nachwuchsgruppe: (Osteo-) Immunologische geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten in der Strahlenempfindlichkeit und deren Konsequenzen für Perspektiven im Strahlenschutz		
Zuordnung zum FuE-Programm: Förderung von Nachwuchsgruppen aus den Natur- und Ingenieurwissenschaften: „Kreativer Nachwuchs forscht für die Nukleare Sicherheits-, Strahlen- und Rückbauforschung (NukSi-Futur),“		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2022 bis 30.06.2027	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.832.438,00 EUR	Projektleiter: Dr. Lisa Deloch	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Bislang gibt es einzelne Untersuchungen zur geschlechtsspezifischen Strahlenempfindlichkeit, allerdings fehlt es noch an systematischen Untersuchungen besonders in Bezug auf (osteo)immunologische Vorgänge. Bei den Arbeiten wird nun nicht nur Geschlecht, sondern auch Alter und Entzündungsstatus sowie verschiedene Strahlenqualitäten untersucht. Somit wird eine große Bevölkerungsdichte abgebildet und ein breites Spektrum an Strahlenschutzrelevanten 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

Das Habilitationsverfahren von Frau Dr. Deloch wurde erwartungsgemäß im Q1/2023 gestartet und ihre Bewerbung zur FAUngl (Friedrich-Alexander-Universität (FAU) Erlangen-Nürnberg Nachwuchsgruppenleiterin) wurde positiv bewertet. Mit der darauffolgenden Ernennung zur FAUngl im Mai 2023 besitzt sie somit alle Rechte einer Juniorprofessur an der FAU. Im Rahmen dessen fand auch ein Interview für ein neues Magazin der FAU statt, in dem Frau Dr. Deloch und ihre Arbeitsgruppe als Vertreterin der FAUngl vorgestellt werden soll. Zusätzlich wurde Frau Dr. Deloch im Q2/2023 in einen Arbeitskreis der SSK berufen. Die auf der DEGRO eingereichten Arbeiten der Arbeitsgruppe zu geschlechtsspezifischen osteoimmunologischen Strahlenantwort von Makrophagen und in Mäusen nach Strahlenexposition wurden gut angenommen, so wurde der Abstract von Herrn Roozbeh Sanaei als Vortrag angenommen und Herr Professor Fietkau übernahm für ihn ein Sponsorship des Club 100 der DEGRO. Der Abstract von Frau Dr. Deloch wurde als Posterbeitrag angenommen. Zusätzlich war Frau Dr. Deloch als Organisator, Chair und Vortragende einer Sitzung (Symposium Gutartige Erkrankungen) sowie Vortragende eines Refresherkurses und an der aktiven Gestaltung der AG jDEGRO beteiligt. Zusätzlich wurde Frau Dr. Deloch in den erweiterten Ausschuss Forschung der DEGRO berufen. Insgesamt waren Teilnehmer der Gruppe auf 4 Abstract Beiträgen vertreten, die demnächst in der Zeitschrift Strahlentherapie und Onkologie als Kurzveröffentlichung veröffentlicht werden sollen. Zusätzlich war Frau Dr. Deloch als Sprecherin in einem Webinar zum Thema „RT for Osteoarthritis“ der *International Organisation for Radiotherapy for Benign Conditions* (IORBC), wo sie ebenfalls auch im Rahmen von TOGETHER generierte Daten zu den Geschlechts- und Altersspezifischen Besonderheiten nach Bestrahlung vorstellte.

Im Rahmen Ihrer Teilnahme am jDEGRO Retreat in Essen im Q1/2023 wurde eine von Frau Dr. Deloch als Co-PI vorgeschlagene jDEGRO Studie (Analyse der aktuellen Situation des biologischen, physikalischen sowie medizinischen Nachwuchses in der Strahlenforschung) als positiv bewertet und offiziell als jDEGRO Studie angenommen. Im Rahmen der Mitarbeit im Vorstand der jDeGBS konnte Frau Dr. Deloch als Mitorganisatorin sowie zusammen mit Frau PD Dr. Elena Sperk als Moderatorin eines ersten *Round Table* mit Vertretern verschiedener Fachgesellschaften und Institution zur Thematik der Zukunft der Strahlenforschung in Deutschland ins Leben rufen. Zusätzlich wurde mit Hilfe der DeGBS ein jDeGBS Online Workshop für PostDocs organisiert werden.

Die Arbeiten zur geschlechtsspezifischen Strahlenantwort von Makrophagen wurden fortgesetzt und Herr Sanaei wurde als Teilnehmer für die Christoph Schmelzer Summer School angenommen. Jedoch musste Herr Sanaei die Gruppe Ende Juni 2023 verlassen. Die Arbeitsgruppe war im Mai auf den KERNthemen zum damaligen Zeitpunkt komplett vertreten, da neben der Neueinstellung von Herrn Tom Unterleiter im Q2/2023 auch Frau Winterling, die im August als Doktorandin beginnen wird, an der Tagung teilgenommen hat. Dort konnten weitere Kontakte zu den weiteren NuSiFutur Gruppen sowie Kontakte zu potentiellen Kooperationspartnern geknüpft werden. So konnte z.B. Prof. Horst Zitzelsberger als weiterer Kooperationspartner gewonnen werden. Die Arbeitsgruppe fuhr zusätzlich im Mai zum Kooperationspartner der Gesellschaft für Schwerionenforschung (GSI) in Darmstadt zu einem ersten Kennenlernen und Planungstreffen. Herr Unterleiter nahm die Arbeiten am Ausbau der bereits bestehenden Radonkammer an der GSI Darmstadt in Kooperation mit der dorti-

gen Doktorandin auf und erstellte in Kooperation mit der Physikalischen Abteilung der Strahlenklinik Erlangen erste Pläne zum Bau der *mixed beam* Einheit.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Weiterarbeiten zur geschlechtsspezifischen Strahlenantwort von Makrophagen verzögern sich nur minimal, da die Arbeiten nach dem Ausscheiden von Herrn Sanaei durch Medizindoktoranden übernommen wurden und mit Frau Laura Ruspeckhofer bereits zum 16.07.2023 eine neue naturwissenschaftliche Doktorandin die Arbeit fortsetzen wird. Die Bewerbung von Frau Ruspeckhofer zur Christoph Schmelzer Summer School wurde ebenfalls positiv bewertet, so dass sie diese in 07/2023 besuchen wird. Mit der Einstellung von Frau Lena Winterling zum 01.08.2023 wird die letzte offene Doktorandenstelle besetzt werden. Die Arbeiten zu den geschlechtsspezifischen osteoimmunologischen Strahlenantworten von Makrophagen und Osteoklasten werden so zeitnah fortgesetzt werden und zum Ende des Q4/2023 soll eine weitere medizinische Doktorarbeit im Themengebiet starten. Alle Mitglieder der Arbeitsgruppe haben zusätzlich Abstracts für die Jahrestagung der DeGBS eingereicht und werden ihre Arbeiten dort präsentieren. Die Planungsarbeiten zum Ausbau der Radonkammer werden fortgesetzt und noch im Q3/2023 sollen Kostenvoranschläge und Angebote eingeholt werden, sodass im Q4/2023 mit dem geplanten Ausbau begonnen werden kann.

5. Berichte, Veröffentlichungen

- (1) Eingereicht: T. Weissmann, S. Mansoorian, M S May, S. Lettmaier, **L. Deloch**, S. Speer, M. Balk, B. Frey, U S Gaipl, C. Bert, L V Distel, F. Walter, C. Belka, S. Semrau, H. Iro, R. Fietkau, Y. Huang, F. Putz, Deep Learning for Analyzing Nodal Metastasis Distribution in Head and Neck Cancer: Implications for Radiotherapy Target Volume Design, Cancers
- (2) Kurzveröffentlichung: Wiederholte Bestrahlung von Tumorzellen induziert Strahlenresistenz und dauerhaft erhöhte Expression von Immun-Checkpoint Molekülen; Michael Rückert, Juliane Siegert, **Lisa Deloch**, Rainer Fietkau, Udo Gaipl
- (3) Kurzveröffentlichung: Adjuvantien verbessern die Wirkung von Tumorzellen-basierten Impfstoffen um systemische anti-Tumor Immunantworten in einem multimodalen Radioimmuntherapie-Ansatz zu induzieren. Teresa Irianto, Ann-Sophie Flohr, Clara Reichardt, **Lisa Deloch**, Rainer Fietkau, Benjamin Frey, Udo Gaipl, Michael Rückert
- (4) Kurzveröffentlichung: Inflammatory background and sex are important factors in macrophage plasticity after exposure to low doses of X-rays, **Roosbeh Sanaei**, Eva Titova, Felix Weinrich, Michael Rückert, Thomas Weissmann, Rainer Fietkau, Udo Gaipl, **Lisa Deloch**
- (5) Kurzveröffentlichung: Alters- und Geschlechtsspezifische Unterschiede nach einer Bestrahlung von hTNF-alpha transgenen Mäusen mit niedrig-dosierter Röntgenstrahlung (LDRT), **Lisa Deloch**, Antonia Völlings, Thomas Weissmann, Michael Rückert, Rainer Fietkau, Benjamin Frey, Udo Gaipl
- (6) Kurzveröffentlichung: KI gestützte Autokonturierung von fortgeschrittenen Risikostrukturen bei Patienten mit Kopf-Hals Tumoren – eine Chance zur Minimierung der Nebenwirkungen? Thomas Weissmann, Yixing Huang, **Lisa Deloch**, Benjamin Frey, Udo Gaipl, Sebastian Lettmaier, Philipp Schubert, Daniel Hoefler, Sabine Semrau, Rainer Fietkau, Florian Putz

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Technische Hochschule Mittelhessen (THM)		Förderkennzeichen: 02 NUK 076A
Vorhabenbezeichnung: Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: 7. Energieforschungsprogramms der Bundesregierung in der nuklearen Sicherheitsforschung und der Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2022 bis 31.08.2025	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 419.577,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Klemens Zink	

1. Vorhabenziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Wissenschaftliches Vorhabenziel ist die Erarbeitung grundlegender strahlenbiologischer und strahlenphysikalischer Daten und Methoden für die ^{12}C -Partikeltherapie, die erforderlich sind, um die Therapie thorakaler Tumore entscheidend zu verbessern.

Zum Erreichen dieser Ziele ist ein Konsortium aus 7 wissenschaftlichen Partner gebildet worden, die das Gesamtprojekt bestehend aus 8 Arbeitspaketen bearbeiten:

- **AP 1:** Universitätsklinikum Eppendorf / Universität Marburg - DSB-Reparatur
- **AP 2:** Universität Marburg / Universitätsklinikum Gießen-Marburg - Targeting
- **AP 3:** Universität Marburg / Universität Gießen - Immuntherapie
- **AP 4:** GSI Helmholtzzentrum Darmstadt - Local Effect Model
- **AP 5: Technische Hochschule Mittelhessen / Universität Marburg - Monte Carlo Simulationen auf zellulären Skalen (Teilprojekt 02NUK076A auf das sich der vorliegende Bericht bezieht)**
- **AP 6:** GSI Helmholtzzentrum Darmstadt / Technische Hochschule Mittelhessen - Bragg- Peak-Modulation
- **AP 7:** GSI Helmholtzzentrum Darmstadt / Technische Hochschule Mittelhessen - 3D- Reichweitenmodulator/FLASH-Bestrahlungen
- **AP 8:** Technische Hochschule Mittelhessen - Koordination und Management

Mit den strahlenbiologischen Untersuchungen (**AP1 - AP3**) soll geklärt werden, welche DNA- Schadenserezeugung nach Bestrahlung vorliegen, wie durch Targeting von Signalwegen eine spezifische Strahlensensibilisierung 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 - **AP4**) genutzt werden, um eine solidere Basis für die Berechnung der biologisch effektiven Dosisverteilung bei der Bestrahlungsplanung zu schaffen. Begleitet werden diese Untersuchungen mit neuen, Monte-Carlo basierten Ansätzen der Mikro- und Nano-Dosimetrie (**AP5**).

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 (**AP7**). Darüber hinaus werden Methoden entwickelt, die es erlauben werden, die mikroskopischen Inhomogenitäten des Lungengewebes und die damit verbundene Verbreiterung des Bragg-Peaks in der patienten-

tenindividuellen Dosisberechnung und -optimierung zu berücksichtigen (**AP6**).

Übergeordnetes Projektziel ist die Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses in den Bereichen der Strahlenbiologie und der Medizinischen Strahlungsphysik. Hierzu wird ein Curriculum zur interdisziplinären Weiterbildung aller Beteiligten entwickelt und umgesetzt werden.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Das Vorhaben beinhaltet sieben wissenschaftliche Arbeitspakete sowie ein übergeordnetes Arbeitspaket Projekt- und Qualitätsmanagement. Wissenschaftliches Gesamtziel des Forschungsverbundes ist es, die strahlenbiologischen, physikalischen sowie technologischen Voraussetzungen für die erfolgreiche Therapie von Patienten mit bewegten thorakalen Tumoren durch ^{12}C -Ionen zu erarbeiten.

Mit den strahlenbiologischen Untersuchungen in **AP1**, **AP2** und **AP3** sollen Voraussetzungen für eine verstärkte Inaktivierung der Tumorzellen mittels einer ^{12}C -Ionentherapie bei gleichzeitiger Verringerung der Nebenwirkungen im Normalgewebe erarbeitet werden. Dies erfordert eine detaillierte Charakterisierung der Schadenserezeugung nach ^{12}C -Bestrahlung sowie eine umfassende Analyse der beteiligten Reparaturprozesse (**AP1**). Hierauf aufbauend sollen die Möglichkeiten einer gezielten Strahlensensibilisierung nach ^{12}C -Bestrahlung untersucht werden, wobei der Fokus insbesondere auf der Inhibition der beiden häufig im NSCLC mutierten Signalwege MAPKK/MEK-1/-2/ERK und PI3K-mTOR liegt (**AP2**). Weiterhin soll die Strahlenwirkung auf die Immunzellpopulationen im Mikromilieu untersucht werden, um beim NSCLC die Voraussetzungen für eine optimale Kombination einer ^{12}C - Bestrahlung mit einer gezielten Immuntherapie zu erarbeiten (**AP3**). Da DNA Reparatur, Signaling und Immunogenität auf molekularer Ebene zusammenhängen, soll in einer engen Quervernetzung zwischen den APs Assoziationen definiert und molekulare Interaktionen aufgedeckt werden.

Die strahlenbiologischen Experimente sollen an ausgewählten NSCLC-Zelllinien, welche die Heterogenität dieses Tumors widerspiegeln, sowie an frischen Tumorproben durchgeführt werden. Für die Experimente sind identische Versuchsansätze, nach bestehenden Protokollen für ex-vivo Assays geplant. Diese sind von PD Dr. Mansour am UKE und von Prof. Dr. Savai am ILH mit Erfolg etabliert worden. Das entsprechende Tumormaterial wird von dem Verbund des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL, koordinierendes Zentrum: JLU Gießen, Sprecher Prof. Dr. Seeger, wissenschaftlicher Koordinator Prof. Dr. Savai) zur Verfügung gestellt und die Verarbeitung durch Prof. Dr. Savai (**ex vivo Assay**, **AP1-3**) koordiniert. Die Bestrahlung der verschiedenen Zellkulturen sowie der Tumorproben mit ^{12}C -Ionen erfolgt am Marburger Ionenstrahltherapiezentrum (MIT) unter der Leitung von Dr. Schötz (**AP3 und AP1**).

Mit den Arbeitspaketen **AP4** und **AP5** sollen die für die klinische Nutzung der ^{12}C -Ionen essentiellen biophysikalischen Modelle (LEM) zur Vorhersage der RBW weiterentwickelt und relevante Basisdaten erarbeitet werden. Durch die ideale Verknüpfung mit den Arbeitspaketen **AP1** und **AP2** ist eine direkte Validierung des Modells möglich. Neben der Modellierung der Daten hinsichtlich der Tumor-Kontrollwahrscheinlichkeiten (TCP) wird in einem weiteren Schritt auch die Modellierung der Toleranzdosen des umliegenden gesunden Lungengewebes (NTCP) sowie des Risikos strahleninduzierter Sekundärtumoren erfolgen.

Im Arbeitspaket **AP5** werden Monte-Carlo Berechnungen der track-structures auf zellulären Skalen durchgeführt. Damit sollen u.a. erstmalig Vorhersagen hinsichtlich der Häufigkeit und Komplexität von DSB erarbeitet werden. Diese Arbeiten werden wichtige Rückschlüsse bezüglich der Relevanz einer detaillierten, mechanistischen Modellierung im Vergleich zur semi-empirischen Modellierung des LEM erlauben und werden in enger Abstimmung mit **AP4** durchgeführt.

Mit den Arbeitspaketen **AP6** und **AP7** sollen wichtige technologische sowie physikalische und dosimetrische Voraussetzungen für die Bestrahlung bewegter Lungentumoren mit ^{12}C -Ionen geschaffen werden. **AP6** beschäftigt sich mit der Weiterentwicklung eines Modells zur Berücksichtigung der Reichweitenmodulation der Partikelstrahlung in der Lunge. Ziel ist die adäquate Berücksichtigung dieses physikalischen Effekts in der patientenindi-

viduellen Dosisoptimierung und Dosisberechnung. Mit dem Arbeitspaket **AP7** soll durch die Weiterentwicklung des 3D-Reichweitenmodulators ein völlig neuer technologischer Weg der Bewegungskompensation beschritten werden. Der Reichweitenmodulator macht es möglich, die Bestrahlungszeiten in den Bereich weniger Sekunden abzusenken, womit eine Bestrahlung während sehr kurzer Atempausen ermöglicht wird und damit das Problem der Bewegung ausgeschaltet wird. Insbesondere dieses Arbeitspaket ist für die kooperierende Industrie von hoher Relevanz.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Alle Stellen im Projekt konnten mittlerweile besetzt werden. Die Doktorandenstelle im AP5 wurde zum 1. Juni 2023 besetzt. Diese Verzögerung liegt zum einen an Personalengpässen in der Personalabteilung der THM und zum anderen an der Nicht-Verfügbarkeit geeigneter Kandidat*innen. Die verspätete Stellenbesetzung wird voraussichtlich dazu führen, dass sich die inhaltliche Abarbeitung der im Antrag definierten Ziele verzögern wird.

Neben der Stellenbesetzung wurde das Erstellen einer Homepage für das Projekt vorangetrieben, sodass die Homepage bald erstellt werden wird. Als praktikabelste Lösung wird das Einbetten der PARTITUR-Homepage in die THM-Homepage erachtet.

Im Rahmen der Projektkoordination (WP8) werden monatlich Online-Meetings mit allen Beteiligten des PARTITUR-Projekts durchgeführt. Bisher standen organisatorische Themen zur Strukturierung des Projekts im Vordergrund.

Außerdem fand am 18. und 19. Juli 2023 das erste Retreat statt. Im Fokus stand das gegenseitige Kennenlernen aller Projektbeteiligten sowie die Vorstellung der einzelnen Arbeitspakete. Neben der Strukturierung der Zusammenarbeit der einzelnen Arbeitspakete wurden auch das Curriculum sowie die Summer School diskutiert.

4. Geplante Weiterarbeiten

Seit der Einstellung des Doktoranden erfolgt die Abarbeitung der Arbeitspakete gemäß Vorhabenbeschreibung:

V5.1: Kommissionierung GEANT4-DNA: Optimierung der physikalischen Transportmodelle und Transportparameter des Monte-Carlo Codes Geant4-DNA für eine effiziente Simulation des Strahlungstransports auf zellulärer Skala.

V5.2: Erstellen molekularer Geometrien für die Simulationen: Modellierung relevanter Zellbausteine in GEANT4-DNA für vergleichende Zellexperimente.

V5.3: Benchmarking des Monte-Carlo Codes: Simulationsbasierte, quantitative Bestimmung von Doppelstrangbrüchen in Abhängigkeit der Strahlungsart und -energie. Vergleich der Ergebnisse mit strahlenbiologischen Experimenten. Bestimmung der Komplexität der DSB. Vergleich der Ergebnisse mit den Vorhersagen des LEM. Bisher stand die Einarbeitung des Doktoranden in den Monte Carlo Code GEANT4-DNA im Vordergrund. Des Weiteren wurden erste Experimente am Marburger Ionenstrahl-Therapiezentrum durchgeführt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Noch keine Publikationen im Berichtszeitraum

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Philipps-Universität Marburg Biegenstr. 10 35032 Marburg		Förderkennzeichen: 02NUK076B
Vorhabensbezeichnung: Biologische Optimierung der Partikelstrahlen zum Strahlenschutz für den Patienten: Targeting und Immunogenität		
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlagenforschung Energie/Nukleare Sicherheitsforschung		
Laufzeit des Vorhabens: von 01.09.2022 bis 31.08.2025	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 484.482,53 EUR	Projektleiter: Dr. Ulrike Theiß (geb. Schötz)	

Vorhaben

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

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.

Mit den strahlenbiologischen Untersuchungen soll geklärt werden, welche Wirkung die 12C-Bestrahlung auf

Tumor und Normalgewebe hat und wie negative Auswirkungen der Bestrahlung zum Schutz des Patienten minimiert werden können. Dafür werden zwei zentrale Punkte adressiert: Wie kann durch Targeting der beiden wichtigsten Signalwege MAPKK/MEK-1/-2/ERK sowie PI3K-mTOR eine spezifische Strahlensensibilisierung erreicht werden? Wie kann durch Modulation der Immunreaktionen nach Bestrahlung die Immunogenität des Gewebes gesteigert und eine systemische Wirkung der 12C-Ionen bewirkt werden? 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

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, wobei in NSCLC-Zelllinien die Aktivierung der beiden Signalwege nach 12C-Bestrahlung bestimmt wird.

AP Immunogenität nach 12C Bestrahlung (Projektleitung: Ulrike Theiß, geb. Schötz)

Ziel des Projekts ist es, die stimulierenden sowie auch die negativen Auswirkungen einer 12C-Bestrahlung auf die Immunogenität des Tumors sowie der Mikroumgebung zu bestimmen, um damit die strahlenbiologischen Voraussetzungen für den Einsatz einer gezielten Immuntherapie in Kombination mit einer 12C-Bestrahlung zu erarbeiten.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP Targeting:

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 der beiden Signalwege nach 12C-Bestrahlung bestimmt werden. Da diese Signalwege miteinander interagieren, wird ein „Doppeltargeting“ mit den Inhibitoren BEZ235 (PI3K/mTOR-Inhibitor) und PD98059 (MAPKK/MEK-1/-2/ERK-Inhibitor) durchgeführt. Der Einfluss dieser Inhibition soll bezüglich Zellüberleben (V2.2) als auch DSB-Reparatur (V2.3) sowohl für die Zelllinien sowie zusätzlich auch für Tumorproben mittels des *Ex-vivo* Assay erfasst werden. Für beide Signalwege soll darüber hinaus der Einfluss der Inhibitoren auf wichtige Parameter wie Migrations- bzw. Invasionsfähigkeit der Zellen sowie auch die Angiogenese im Tumor erfasst werden (V2.4 und V2.5).

Für den Berichtszeitraum vorgesehen waren folgende Arbeiten:

Die Stelle des biologischen Doktoranden wurde mit Fabian Henrich zum 01.05.23 besetzt. Er wurde in die verschiedenen Methoden und in die Thematik eingearbeitet, erste eigene Experimente an Zelllinien wurden begonnen.

Beginn der Arbeiten von V2.1 bis V2.3: Bisher wurden für alle drei Punkte an einigen NSCLC-Zelllinien bereits 3 medizinische Doktorarbeiten vergeben und erste Versuche durchgeführt. Aktuell laufen die Auswertungen dieser Versuche und weiterer Zelllinien. Erste Ergebnisse wurden von V2.3. auf der Jahrestagung der DEGRO 2023 präsentiert.

Bisherige Ergebnisse: Bei Bestrahlung mit Photonen bewirkt eine Inhibition des PI3K/mTOR-Signalwegs eine Hemmung der DSB-Reparatur mit einem deutlichen Anstieg in der Zahl der residualen DNA-DSB (DNA-Doppelstrangbrüche) der G1-Phase Zellen, wie sie 24 h nach Bestrahlung in den Zellen nachgewiesen werden. Im Vergleich dazu hat eine Inhibition von MAPK keinen erkennbaren Einfluss auf die DSB-Reparatur. Bei einem Doppeltargeting beider Signalwege wird nur in A549-Zellen im Vergleich zu den Zelllinien H661, H1299, H1975 eine weitere Steigerung in der Hemmung der DSB-Reparatur beobachtet. Bei Bestrahlung mit 12C-Ionen zeigen sich sehr ähnliche Effekte, die allerdings jeweils etwas geringer ausgeprägt sind.

Die Arbeiten am *Ex-vivo* Assay haben noch nicht begonnen.

AP Immunogenität:

Die immunologischen Untersuchungen erfolgen weitestgehend am *Ex-vivo* Assay (Zusammenarbeit mit Teilprojekt D) und werden durch ein Kokulturmodell von NSCLC-Zelllinien mit Immunzellen ergänzt. Es soll bestimmt werden, in welchem Ausmaß der durch eine 12C-Bestrahlung ausgelöste Tumorzelltod zur Freisetzung immunologischer Faktoren führt (V1). Zudem sind die Auswirkungen auf vorhandene Immunzellpopulationen und die Immun-Escape-Reaktion (strahleninduzierte Apoptose in Immunzellen, PD-1 Expression auf Immunzellen, T-Zellzytotoxizität) zu bestimmen (V2). Erfasst werden soll ebenfalls 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) (V3)

Für den Berichtszeitraum vorgesehen waren folgende Arbeiten:

Die Stelle der biologischen Doktorandin wurde mit Naomi Metten zum 15.06.23 besetzt. Sie wird aktuell in die Methoden und die Thematik eingearbeitet.

V1 bis V3: Die Etablierung des *Ex-vivo* Assay erfolgt am LLC1-Lungentumor im syngenen Mausmodell. Die mit Tumorknoten durchzogenen Lungenflügel wurden hierfür explantiert, mit dem Vibratom in 200 µm dünne Schnitte verarbeitet (murine precision cut lung slices - mPCLS), und *ex vivo* weiterkultiviert. Für eine Qualitätskontrolle wurden die mPCLS mit EdU zur Darstellung der Proliferation und mit Pimonidazol zur Darstellung der Hypoxie behandelt. Weitere mPCLS wurden unterschiedlichen Therapiemodi ausgesetzt (Bestrahlung, Inhibitoren) und danach kryokonserviert. Die Arbeiten wurden durch eine Mitarbeiterin des Labors der Strahlentherapie (Sibylla Kohl, biologische Doktorandin) geleitet. Durchführung und Auswertung des Experimentes sind eine Zusammenarbeit der beiden APs, mit den beiden biologischen DoktorandInnen des Projektes.

V3: Darstellung der PD-L1 Expression in Lungentumorzelllinien. Die PD-L1 Expression wird mittels Durchflusszytometrie an der Zelloberfläche gemessen, Eine Messung des Gesamtproteingehalts erfolgt über Western Blot, und die Genexpression wird mittels qRTPCR ermittelt. Bisherige Ergebnisse zeigen ein sehr heterogenes Bild der PD-L1 Expression auf der Zelloberfläche. Es lässt sich sowohl eine basale Expression wie auch eine durch Bestrahlung induzierte Expression nachweisen. Die Intensität ist dabei je nach Zelllinie sehr unterschiedlich. Dies entspricht den klinischen Beobachtungen.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP Targeting:

Alle Untersuchungen von V2.1 bis V2.3 werden weiter an den verschiedenen NSCLC-Zelllinien bearbeitet, die *Ex-vivo* Untersuchungen an humanen PCLS sollen nach der Auswertung der ersten mPCLS durchgeführt werden.

Diese Untersuchung von V2.1 bis V2.3 sind für das komplette 1. und 2. Jahr nach Bewilligung geplant.

AP Immunogenität:

V1-V3: Die Etablierung des *Ex-vivo* Assay an mPCLS soll im nächsten Halbjahr mit der Auswertung in Zusammenarbeit mit AP Targeting und dem Kollaborationspartner am UKE Hamburg weitergeführt werden. Hierzu zählen Färbungen zur Darstellung der Proliferation, Hypoxie, DNA-Schädigung und die Färbung von Immunzellen.

V1: Die Messung cytosolischer DNA-Fragmente soll zunächst an NSCLC-Zelllinien erfolgen.

V3: Die Charakterisierung der PD-L1 Expression auf den NSCLC-Zelllinien ist für das nächste Halbjahr geplant.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine für diesen Berichtszeitraum.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH		Förderkennzeichen: 02 NUK 076C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2022 bis 31.08.2025	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 617.860,00 EUR	Projektleiter: Dr. Christian Graeff	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

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

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

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

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

In **AP4** konnte eine Doktorandin zum 1.6. eingestellt werden. Eine Einarbeitung in die relevanten Programme und Vorarbeiten (Bestrahlungsplanungsprogramm TRiP98, RBE-Modell LEM) hat begonnen.

In **AP6** wurden Planungen und Simulationen zu *in vitro* Versuchen zur Validierung der erhöhten radio-biologischen Wirksamkeit außerhalb des Zielvolumens bei Modulation des Strahls durch Lungengewebe durchgeführt. Insbesondere wurde eine Versuchsgometrie auf Basis vorhandener Lungen-ähnlicher Materialien und Probenbehälter erarbeitet. Die zu erwartenden Unterschiede im Zell-Überleben wurde abgeschätzt und eine Versuchsplanung auf Grund dieser Daten durchgeführt.

Für **AP7** konnte ein Doktorand zum 1. Februar 2023 auf die vorgesehene Doktoranden-Position eingestellt werden. Die Einarbeitungsphase ist im Wesentlichen abgeschlossen. Er hat begonnen das GSI Therapie-Planungssystem TRiP98 für die Bestrahlungsplanung mit dem 3D Range- Modulator (3DRM) anzupassen und zu erweitern.

Erste Ergebnisse in Form eines CAD-Designs für einen druckbaren 3DRM zur Bestrahlung eines anatomischen Zielvolumens werden in ca. 2-3 Monaten erwartet.

Am 18. und 19.7. findet ein allgemeiner Retreat des Gesamtprojekts statt, auf dem die vorgesehenen Arbeiten koordiniert und unter den Instituten abgestimmt werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

In **AP4** werden zunächst die Vorhersagen des LEM mit denen des Modells aus AP5 in Bezug auf molekulare Schadensausbeuten verglichen und interpretiert. Weiterhin werden auf der Basis bereits vorhandener Photonendaten, die für AP1-3 relevant sind, die erwarteten RBE-Werte für verschiedene Lungenzelllinien berechnet und mit Hilfe von TRiP98 in klinischen Szenarien modelliert.

Im **AP6** werden die vorbereiteten Experimente zum Zellüberleben nach Modulation am MIT durchgeführt werden. Die Ergebnisse werden benutzt, um die Bestrahlungsplanung und Modellierung der Relativen Biologischen Wirksamkeit im Falle von Lungenmodulation zu validieren. Zudem werden Monte Carlo (AP5) und analytische Algorithmen verglichen. Personelle Veränderungen am MIT haben zu einer Verzögerung des Programmpunkts 6.1 geführt. Die weitere Strategie und Zeitplanung werden auf dem Retreat besprochen, um die ersten Versuche zeitnah durchzuführen.

Für **AP7** soll die Software zur Optimierung der 3DRMs bis Q4 2023 realistische CAD-Designs erzeugen können, die mit einem hochauflösenden 3D-Drucker prinzipiell als klinisch verwertbare Modulatoren umgesetzt werden können.

In diesem Zeitraum wird ein Modulator erzeugt (Zielvolumen ca. 60 ccm) erzeugt, mit dem Mitte Februar 2024 ein Verifikations-Experiment am GSI Bestrahlungsplatz Cave-A mit C12-Strahl durchgeführt wird (FLASH und konventionelle Bestrahlungsgeschwindigkeit).

Im weiteren Verlauf von 2024 sollen die Algorithmen zur Optimierung in TRiP98 verfeinert werden. Das Strahl-Modell soll die laterale Streuung am 3DRM präzise abbilden. Weitere Experimente mit konventioneller Bestrahlungsgeschwindigkeit sind für 2025 am MIT geplant.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Maria Chiara Martire, Lennart Volz, Yinxiangzi Sheng, Timo Steinsberger, Marco Durante, Mark Pankuch, Christian Graeff „Comparison of upright versus supine positioning in particle therapy of lung cancer: a 4D- dosimetric study.“ präsentiert auf der PTCOG 2023 in Madrid

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Justus-Liebig-Universität Gießen		Förderkennzeichen: 02 NUK 076D	
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt D			
Zuordnung zum FuE-Programm: Das Projekt ist das Teil Projekt D innerhalb der Verbundvorhabens PARTITUR. Es bestehen Zusammenarbeiten mit den Teilprojekten B (UMR) und E (UKE)			
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2022 bis 31.08.2025		Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 215.570,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Rajkumar Savai	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

Aufgrund der hohen Empfindlichkeit der normalen Lunge sowie der angrenzenden Organe können bestimmte Areale der Lunge selbst mit den hochpräzisen 12C-Ionen nur eingeschränkt bestrahlt werden. Hier ist eine gezielte Radiosensibilisierung des Tumorgewebes, welche eine Dosisreduktion und damit Schonung des Normalgewebes erlaubt, dringend erforderlich. Im humanen System soll die zu erzielende tumorintrinsiche Radiosensibilisierung unter maximaler Schonung des Normalgewebes inklusive des Erhalts der funktionalen Integrität vorhandener myeloischer Zellen untersucht werden. Dies kann nur in einem ex-vivo-Assay an humanem Gewebe erfolgen. Hier sollen sowohl im Tumor als auch im Normalgewebe die Wirkung einer Bestrahlung mit 12C-Ionen untersucht werden. Dabei stehen vor allem die DNA Schadensreparatur (Interaktion mit AP-1), die zentralen Signalwege MAPKK/MEK-1/-2/ERK sowie PI3K-mTOR (Interaktion mit AP-2) und 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 Tumorprobe ist eine optimale Quervernetzung innerhalb der biologischen Arbeitspakete gewährleistet:

Folgende Fragestellungen sollen am Ex vivo Modell geklärt werden:

Welche DNA-Schadenserzeugung und damit einhergehende 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 Tumorproben.

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

Bisher wurde innerhalb der Arbeitsgruppe die PCLS-Technik weiter verbessert. Die freie Doktorandenstelle konnte erfolgreich mit Herrn Joshua Ayoson besetzt werden. Murine PCLS wurden für Teilprojekt B nach Marburg zur Bestrahlung zur Verfügung gestellt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Es ist geplant, für die Gewinnung weiteren OP-Materials die Abteilung für Thoraxchirurgie an der Kerkhoff Klinik Bad Nauheim zu gewinnen. Nach Besetzung der Doktorandenstelle für das Teilprojekt D, die am 08.02.2023 erfolgte, wurde mit der Etablierung der 12 C Bestrahlung der PCLS wurde 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 (V1).

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

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine im Berichtszeitraum

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) Martinistr. 52, 20246, Hamburg		Förderkennzeichen: 02 NUK 076E
Vorhabensbezeichnung: Biologische Optimierung der Partikelstrahlen zum Strahlenschutz für den Patienten: Charakterisierung der DSB-Reparatur nach 12C-Bestrahlung		
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlagenforschung Energie/Nukleare Sicherheitsforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2022 bis 31.08.2015	Berichtszeitraum: 01.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 242.804,00 EUR	Projektleiter: PD 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

Seit dem letzten Bericht konnten wir unsere Analyse mit 9 Lungenkrebszelllinien beginnen, die uns von unseren Partnern (AP2&AP3) zur Verfügung gestellt wurden. Zunächst haben wir die Reparaturfähigkeit in 5 Zelllinien untersucht, indem wir die Anzahl von gH2AX und 53BP1 nach 2 Stunden und 24 Stunden nach einer Bestrahlung von 2Gy überwacht haben. Unsere Ergebnisse haben unterschiedliche Reparaturkapazitäten zwischen diesen Zellen aufgezeigt. Interessanterweise zeigten 2 Zelllinien Hinweise auf Replikations- und/oder Transkriptionsstress, was derzeit bearbeitet wird.

Des Weiteren analysieren wir derzeit die individuellen Reparaturwege, indem wir spezifische Reparaturfoki für jeden Reparaturweg verwenden, z. B. RAD51 für homologe Rekombination (HR) und pDNA-PKcs für nicht-homologes Endverbinden (NHEJ). Neben der Messung der Reparaturkapazität in jeder Zelllinie testen wir auch die Strahlenempfindlichkeit in 5 Zelllinien, um eine Korrelation zwischen Reparaturkapazitäten und Strahlenempfindlichkeiten in jeder getesteten Zelllinie herzustellen.

Im Einklang mit unserem Meilenstein, die Umstellung auf PARP1-EJ in verschiedenen Lungenkrebszelllinien zu messen, untersuchen wir derzeit die durch PARP-Inhibition vermittelte Strahlenempfindlichkeit in denselben 5 Zelllinien. Die Ergebnisse werden derzeit quantifiziert. Unerfreulicherweise wurden aufgrund unerwarteter Umstände bisher keine menschlichen Tumorgewebe geliefert. Um jedoch eine Machbarkeitsstudie durchzuführen, um die Logistik (Übertragung von lebendem Material zwischen Marburg und Hamburg) zu testen, haben wir Lungentumorgewebe von Mäusen von Marburg nach Hamburg geschickt. Dies hat es uns ermöglicht, erfolgreich ex vivo Tumorschnittkulturen herzustellen. Diese Entwicklung hat es uns auch ermöglicht, diese Schnittkulturen zu bestrahlen und anschließend für gH2AX und 53BP1 nach 2 Stunden und 24 Stunden nach einer Bestrahlung von 3Gy zu färben. Darüber hinaus haben wir Hypoxie und Proliferation in diesen Schnitten untersucht, indem wir Pimonidazol-Färbung und EdU-Einbau verwendet haben. Unsere Ergebnisse zeigten eine effiziente Proliferation und weniger Hypoxie in unseren Kulturen.

Des Weiteren haben wir erfolgreich unseren ersten Workshop geplant, bei dem wir uns getroffen haben, um unsere Ergebnisse zu besprechen, Ressourcen auszutauschen und weitere geplante Arbeiten zu planen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Alle in unserem ursprünglichen Plan angegebenen Experimente werden weiterhin durchgeführt. Darüber hinaus werden wir die ex vivo Tumorschnittkulturen aus menschlichem Material etablieren, sobald wir das Material aus Marburg erhalten. Tatsächlich beabsichtigen wir, zunächst Mäusegewebe für weitere Etablierung zu verwenden, bis die ersten menschlichen Proben geliefert werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine für diesen Berichtszeitraum.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Technische Universität Dresden - Professur für Wasserstoff- und Kernenergietechnik		Förderkennzeichen: 02 NUK 079
Vorhabensbezeichnung: NAUTILUS: Entwicklung experimenteller Methoden für die Untersuchung innovativer Ansätze zur Behandlung hochradioaktiver Abfälle und zur Reaktorsicherheit		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung BMBF		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 29.02.2028	Berichtszeitraum: 01.03.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 2.172.597,00 EUR	Projektleiter: Dr. Marco Viebach	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Im Hinblick auf die Weiterbehandlung hochradioaktiver Abfälle wird international zu schnellen Salzschnmelze-Reaktoren mit integriertem Salzreinigungssystem geforscht. Ziel des vorliegenden Vorhabens ist es, den Ausbildungskernreaktor AKR-2 der Technischen Universität Dresden zu nutzen, um im Rahmen des Kompetenzerhaltes in der nuklearen Sicherheits- und Entsorgungsforschung generische Experimente für zukünftige Salzschnmelze-Reaktoren auf Chloridbasis bereitzustellen und die dafür notwendigen Methoden zu entwickeln. Insbesondere soll der Einfluss des Anreicherungsgrades von Cl-37 auf die reaktorphysikalischen Eigenschaften mittels moderner Pile-Oszillator-, Neutronentransmissions- und Neutronenstrommethoden 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. Es gibt keinen Bezug zu anderen Vorhaben.

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: Es fanden Literaturrecherchen zur Strahlungsdetektion, insbesondere Neutronen und Gamma, zu Spektralen Indizes, Kenngrößen zur Charakterisierung des Neutronenspektrums und gut geeignet zur Validierung von Neutronentransport-Simulationen, und zu Aktivierungsanalysen statt. Für die Projektbearbeiter begann die Einführung in den Betrieb des AKR-2.
- AP2: Unter Beteiligung zweier Diplomierender wurde an der messtechnischen Charakterisierung des AKR-2-Neutronenspektrums gearbeitet. Mittels Neutronenflugzeit-Messungen und -Simulationen wurde der thermische Bereich untersucht. Eine geeignetere experimentelle Anordnung befindet sich im Aufbau. Als eine das gesamte Neutronenspektrum integral erfassende Methode wurden für den AKR-2 Spektrale Indizes aus Messdaten sowie Simulationen bestimmt. Für die Erfassung des schnellen Bereichs des AKR-2-Spektrums fanden Probe-Messungen mit den gasgefüllten Protonen-Rückstoßdetektoren statt. Unter Beteiligung einer studentischen Hilfskraft wurde auch mit der Simulation derartiger Detektoren begonnen.
- AP3: Unter Beteiligung einer studentischen Hilfskraft wurde mit Parameterstudien begonnen, um den Einfluss bestimmter Parameter des Modells auf die Kritikalität und das Neutronen-Spektrum zu untersuchen.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1: Die bisherigen Literaturrecherchen sollen fortgeführt werden, wobei insbesondere Fragestellungen zur Auswertung der Daten aus Aktivierungsanalysen und Messungen mit den Protonen-Rückstoßdetektoren einbezogen werden, d. h. Entfaltungstechniken für Gamma- bzw. Rückstoß-Protonen-Spektren.
Es wird mit grundlegenden Betrachtungen zu schnellen Reaktoren und Flüssigkern-Reaktoren begonnen, wobei bereits der Aspekt der Weiterbehandlung hochradioaktiver Abfälle Berücksichtigung finden soll.
Die Einführung in den Betrieb des AKR-2 wird fortgesetzt.
- AP2: Das bisher eingesetzte Neutronenflugzeit-Instrument wird weiter optimiert und getestet. Bei der Methode der Spektralen Indizes sollen verschiedene Korrekturen, insbesondere die Selbstabschirmung in den verwendeten Aktivierungsfolien berücksichtigt werden. Die Auswahl an für die Spektralen Indizes und Aktivierungsanalysen allgemein verfügbaren Materialien soll erweitert werden. Hierdurch soll eine möglichst große Zahl von Stützstellen für die Entfaltung des Neutronenspektrums realisiert werden.
Sowohl der Betrieb als auch die Simulation der gasgefüllten Protonen-Rückstoßdetektoren werden fortgeführt, wobei besonderes Augenmerk auf die Signalverarbeitung unter Anwendung eines ADC-FPGA Systems gelegt wird.
- AP3: Die Parameterstudien zur Identifikation besonders einflussreicher Größen, anhand derer die aktuelle AKR-2-Modellierung verbessert werden kann, wird fortgesetzt. Neben Serpent soll mit der Arbeit in MCNP begonnen werden.
In Vorbereitung auf die Validierungsexperimente in AP3.2/3.3 und AP4 allgemein soll an der Pile-Oszillator-Methode gearbeitet werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

keine

Zuwendungsempfänger: GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH Planckstraße 1, 64291 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 081A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ESTRANGE: Gehirn-Assembloide als Modell zur Untersuchung von strahleninduzierten neuropsychologischen Erkrankungen; Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Stilllegung/ Rückbau kerntechnischer Anlagen - Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.02.2026	Berichtszeitraum: 01.03.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 328.750,00 EUR	Projektleiter: Dr. Insa S. Schroeder	

1. Vorhabenziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Die Exposition mit ionisierender Strahlung ist mit weitreichenden negativen neurologischen Wirkungen verbunden. Dazu zählen neben kognitiven Beeinträchtigungen nachweislich neuropsychologische Störungen, die durch eine gestörte funktionale Konnektivität von Gehirnregionen gekennzeichnet sind und die Leistung im beruflichen, sozialen und alltäglichen Leben und damit den Grad an Teilhabe und Lebensqualität bestimmen und einschränken. Der Bedarf für die Entwicklung geeigneter Präventions- und Behandlungsmaßnahmen ist gerade aufgrund der steigenden Zahl von Patienten, die einer strahlenbasierten Diagnostik und/oder Strahlentherapie ausgesetzt sind, größer denn je. Um die zugrundeliegenden Mechanismen der strahleninduzierten neuropsychologischen und neurokognitiven Erkrankungen zu verstehen, bedarf es allerdings noch umfassender Grundlagenforschung und geeigneter In-Vitro-Modelle. Die Entwicklung eines physiologischen humanen Modellsystems, das die gestörte Konnektivität und Funktion zwischen Hirnregionen bei neuropsychologischen und neurokognitiven Störungen nachbilden kann, ist daher zwingend erforderlich und soll in ESTRANGE zum ersten Mal etabliert werden. Dafür werden aus human, induziert pluripotenten Stammzellen (hiPSZ) generierte präfrontale und hippocampale Organoiden zu sogenannten „Assembloiden“ fusioniert. Strahleninduzierte Veränderungen von neuronalen Netzwerken sollen in den Assembloiden auf morphologischer und molekularer Ebene untersucht und geeignete radioprotektive Substanzen identifiziert und getestet werden. Ein solches Modell liefert wichtige Grundlagen für die Strahlenbiologie und die Neuropsychologie und findet somit eine zu erwartende breite Anwendung.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Das Verbundvorhaben beinhaltet die folgenden Arbeitspakete (Teilprojekte):

AP1: Herstellung und Charakterisierung Gehirnregion-spezifischer Organoiden (Präfrontaler Kortex und Hippocampus), Herstellung von präfrontal-hippocampalen Assembloiden zur molekularen Analyse der Neurokonnektivität, Strahlenexposition von Organoiden und Assembloiden und Testungen neuroprotektiver Substanzen zur Prävention von strahleninduzierten neuropsychologischen und neurokognitiven Störungen am Beispiel von Flavonoiden (GSI Helmholtzzentrum, Dr. Insa S. Schroeder).

AP2: Charakterisierungen des Konnektoms der präfrontalen und hippocampalen Organoiden und Assembloide vor und nach Strahlenexposition und Untersuchung des Effekts von radioprotektiven Substanzen durch 3D-Bildgebung, elektrophysiologische Charakterisierungen der Organoiden und Assembloide und algorithmische Analysen der Konnektivität (Technische Hochschule Aschaffenburg, Dr. Margot Mayer).

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse (AP1)

Im ersten Halbjahr des Projekts wurde mit der Herstellung und Charakterisierung Gehirnregion-spezifischer Organoiden begonnen: Zur Generierung von Organoiden des humanen Hippocampus und präfrontalen Kortex wurde basierend auf Erkenntnissen aus der Erforschung der Entwicklung beider Hirnregionen ein Differenzierungsprotokoll erzeugt. Orientiert an den Protokollen von Marton et al. (2019; <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0316-9>) und Lancaster et al. (2017; <https://doi.org/10.1038/nbt.3906>) wurden die Organoiden aus induzierten pluripotenten Stammzellen generiert und in Medien mit definierten Wachstumsfaktoren kultiviert, welche spezifisch zur Bildung beider Gehirnregionen beitragen sollen. Zunächst geplant ist die initiale Charakterisierung der Organoiden an Tag 12, 25 und 37, um zu bestätigen, dass die korrekte Differenzierungsrichtung vorliegt. Es wurden bereits erste Charakterisierungs-Versuche an Tag 12 und 25 mittels Immunfluoreszenzfärbungen von Gefrierschnitten vorgenommen. Da sich beide Protokolle bis Tag 12 nicht voneinander unterscheiden, exprimieren alle Organoiden Pax6 und Nestin (Marker für neurale Stammzellen), β -III-Tubulin (unreife Neurone) und weisen am Rand bereits eine Vorderhirn-Identität auf (Expression von FoxG1). Außerdem bilden die Organoiden Proliferationszonen aus, welche mit den ventrikulären Zonen im Gehirn assoziiert werden. Auch an Tag 25 unterscheiden sich beide Organoiden-Arten noch nicht voneinander. Unreife Marker wie Pax6, Nestin, β -III-Tubulin sowie der Vorderhirn-Marker FoxG1 werden nach wie vor exprimiert – spezifische Marker für Hippocampus (wie Lef1 oder Zbtb20) oder für die Schichten des präfrontalen Kortex (wie Calb1 oder Ctip2) werden noch nicht exprimiert.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im nächsten halben Jahr liegt der experimentelle Schwerpunkt auf der weiteren Charakterisierung der Gehirnregion-spezifischen Organoiden und die eventuelle Anpassung der Differenzierungs-Protokolle. Darüber hinaus werden in Zusammenarbeit mit der Technischen Hochschule Aschaffenburg zerebrale Organoiden verwendet, um Aufnahmen von neuronalen Netzwerken innerhalb der Organoiden mit einem Lichtblattemikroskop zu generieren und diese mikroskopische Technik und die notwendige Vorbereitung der Proben zu etablieren. Dies ist von Bedeutung, um später die Vernetzung der Gehirnregionen-spezifischen Organoiden in Assembloiden untersuchen zu können. Des Weiteren werden Schnitte zerebraler Organoiden für die Technische Hochschule Aschaffenburg bereitgestellt, um die Funktionsanalyse neuronaler Netzwerke in Organoidschnitten mittels Calcium-Imaging zu verfeinern.

5. Berichte, Veröffentlichungen

keine

Zuwendungsempfänger: Technische Hochschule Aschaffenburg Würzburger Straße 45, 63743 Aschaffenburg		Förderkennzeichen: 02 NUK 081B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ESTRANGE: Gehirn-Assembloide als Modell zur Untersuchung von strahleninduzierten neuropsychologischen Erkrankungen; Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Stilllegung/ Rückbau kerntechnischer Anlagen - Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.02.2026	Berichtszeitraum: 01.03.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 548.464,00 EUR	Projektleiter: Dr. Margot Mayer	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Die Exposition mit ionisierender Strahlung ist mit weitreichenden negativen neurologischen Wirkungen verbunden. Dazu zählen neben kognitiven Beeinträchtigungen nachweislich neuropsychologische Störungen, die durch eine gestörte funktionale Konnektivität von Gehirnregionen gekennzeichnet sind und die Leistung im beruflichen, sozialen und alltäglichen Leben und damit den Grad an Teilhabe und Lebensqualität bestimmen und einschränken. Der Bedarf für die Entwicklung geeigneter Präventions- und Behandlungsmaßnahmen ist gerade aufgrund der steigenden Zahl von Patienten, die einer strahlenbasierten Diagnostik und/oder Strahlentherapie ausgesetzt sind, größer denn je. Um die zugrundeliegenden Mechanismen der strahleninduzierten neuropsychologischen und neurokognitiven Erkrankungen zu verstehen, bedarf es allerdings noch umfassender Grundlagenforschung und geeigneter In-Vitro-Modelle. Die Entwicklung eines physiologischen humanen Modellsystems, das die gestörte Konnektivität und Funktion zwischen Hirnregionen bei neuropsychologischen und neurokognitiven Störungen nachbilden kann, ist daher zwingend erforderlich und soll in ESTRANGE zum ersten Mal etabliert werden. Dafür werden aus human, induziert pluripotenten Stammzellen (hiPSZ) generierte präfrontale und hippocampale Organoide zu sogenannten „Assembloiden“ fusioniert. Strahleninduzierte Veränderungen von neuronalen Netzwerken sollen in den Assembloiden auf morphologischer und molekularer Ebene untersucht und geeignete radioprotektive Substanzen identifiziert und getestet werden. Ein solches Modell liefert wichtige Grundlagen für die Strahlenbiologie und die Neuropsychologie und findet somit eine zu erwartende breite Anwendung.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Das Verbundvorhaben beinhaltet die folgenden Arbeitspakete (Teilprojekte):

AP1: Herstellung und Charakterisierung Gehirnregion-spezifischer Organoide (Präfrontaler Kortex und Hippocampus), Herstellung von präfrontal-hippocampalen Assembloiden zur molekularen Analyse der Neurokonnektivität, Strahlenexposition von Organoiden und Assembloiden und Testungen neuroprotektiver Substanzen zur Prävention von strahleninduzierten neuropsychologischen und neurokognitiven Störungen am Beispiel von Flavonoiden (GSI Helmholtzzentrum, Dr. Insa S. Schroeder).

AP2: Charakterisierungen des Konnektoms der präfrontalen und hippocampalen Organoide und Assembloide vor und nach Strahlenexposition und Untersuchung des Effekts von radioprotektiven Substanzen durch 3D-Bildgebung, elektrophysiologische Charakterisierungen der Organoide und Assembloide und algorithmische Analysen der Konnektivität (Technische Hochschule Aschaffenburg, Dr. Margot Mayer).

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse (AP2)

Im Rahmen einer Großgeräte-Förderung der DFG wurde zum Projektbeginn ein konfokales Mikroskop mit Lichtblatt-Modul, das u.a. im Projekt ESTRANGE eingesetzt werden soll, im BioMEMS-Labor installiert. In den ersten Monaten des Projekts wurde intensiv daran gearbeitet, die Protokolle zur Kalzium-Bildgebung – die unter Verwendung der Epifluoreszenz-Weitfeldmikroskopie etabliert wurden – für die konfokale Mikroskopie anzupassen. Bei dieser Mikroskopie Technik wird die Probe in einem lokal stark begrenzten Bereich mit einem fokussierten Laserstrahl angeregt und abgerastert. Dies resultiert in einer sehr geringen Hintergrundfluoreszenz außerhalb der Fokusebene, wodurch ein besseres Signal-Rausch-Verhältnis erzielt wird. Nachdem erfolgreich Kalzium-Ströme in adhärenen Neurosphären nachgewiesen werden konnten, wurden von der GSI bereitgestellte Schnitte zerebraler Organoide untersucht. Auch in diesem Modellsystem – das, aufgrund der Dicke von 300 μm , eine Herausforderung darstellt – konnten erfolgreich Kalzium-Ströme nachgewiesen werden, die Rückschlüsse auf neuronale Aktivität ermöglichen.

Des Weiteren wurde ein Konzept zur Herstellung eines Organ-on-a-chip (OoC) Systems entwickelt, das eine kontrollierte Durchführung funktionaler Analysen mittels Kalzium-Bildgebung an komplexen dreidimensionalen Modellsystemen (Neurosphären und Organoide) ermöglicht. Hierbei sollen voneinander isolierte Proben in Kavitäten kultiviert und mittels Mikrokanälen miteinander verbunden werden, die das Auswachsen von Neuriten und somit die Kommunikation der Kulturen untereinander ermöglicht. Die Herstellung eines ersten Prototyps zur Erzeugung der Kavitäten und Mikrokanäle wurde durch ein *Direct Laser Writing (DLW)* -Verfahren realisiert. Die auf der 2-Photonen-Polymerisation basierende, lasergestützte Strukturierungstechnik ermöglicht die Anfertigung hochauflösende Strukturen auf Zellebene. Der Durchmesser der Kavitäten zur Ansiedlung der Neurosphären betrug 1100 μm , während die Durchlässe für Neurite zum Mikrokanal 4 μm aufwiesen. Für die Anfertigung der Kavitäten wurde der für die mesoskalige Fabrikation geeignete Fotolack IP-S und für die Mikrokanäle IP-Visio verwendet, da dieser eine deutlich geringere Autofluoreszenz besitzt und sich daher besser für die Kombination mit der Methode der Kalzium-Bildgebung eignet.

4. Geplante Weiterarbeiten

Der Schwerpunkt der Experimente im nächsten Halbjahr wird weiterhin auf der Optimierung der Methode der Kalzium-Bildgebung liegen. Neben den Arbeiten mit der konfokalen Mikroskopie soll zusätzlich das Lichtblatt-Modul zum Einsatz kommen, das die simultane Analyse der neuronalen Aktivität in großen Bereichen intakter Organoide ermöglicht. Wichtige zu evaluierende Parameter werden die Detektions- und Eindringtiefe des Farbstoffs sowie die zeitliche Auflösung der Signale sein.

Des Weiteren sollen in ersten Experimenten Neurosphären in die OoC ausplattiert und das Auswuchsverhalten der Neurite über mehrere Tage beobachtet werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universitätsklinikum Essen, Institut für Medizinische Strahlenbiologie, Prof. Dr. phil. nat. G. Iliakis		Förderkennzeichen: 02 NUK 082A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt OLCIR: Optimierung der Lungenkrebstherapie mit ionisierenden Strahlen, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm:		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.02.2027	Berichtszeitraum: 01.03.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.224.454,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. phil. nat. G. Iliakis	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

1.1 UME1: Untersuchung der DSB Reparaturwegebalance in Lungenkrebszellen mit unterschiedlichen Strahlenempfindlichkeiten. Koordination mit Checkpoints.

1.2 UME2: Bestimmung von Angriffspunkten zu Erzeugung synthetischer Letalität in Krebszellen mit defizienter DNA Schadensantwort.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

2.1 UME1: Verbindungen zwischen genomischer Instabilität und fehlerhafter DSB-Reparaturweg-Aktivität werden in Lungenkrebszelllinien untersucht. Verschiedene Reparaturpathways (NHEJ, HR, alt-EJ, SSA) werden in Abhängigkeit vom Zellzyklus analysiert. Die Strahlenempfindlichkeit von Zellen mit aktiviertem RAS wird in Kombination mit ausgewählten RAS Inhibitoren charakterisiert. Zusammenhänge zwischen RAS Aktivität und HR Regulation werden untersucht.

2. UME2: Die Strahlenempfindlichkeit bereits etablierter Lungenkrebszelllinien wird unter verschiedenen Wachstums- und Kulturbedingungen (Einzelzelle, Plaquemonolayer, Spheroid) auf Einzelfraktions- und fraktionierte Bestrahlung untersucht. Replikationsstressanzeigen werden etabliert, sowie deren Effekt auf die DSB Reparatur und die Aktivierung der Immunantwort. Ein *ex-vivo* Tumormodell mit Explantatkulturen wird direkt von Lungenkrebspatienten entwickelt. Alternativ wird ein "liquid Biopsie Modell" (Plasma, Serum, Exosomen) entwickelt und im Verlauf der Therapie auf mögliche Änderungen von Tumor assoziierten DNA- und RNA-Proben analysiert.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

3.1 UME1: Im angegebenen Zeitraum haben wir vorläufige Experimente mit einer Reihe von Lungen- und Darmkrebszelllinien (A549, H460 und H1975; SW48- und RKO) mit dokumentierten Unterschieden in ihrer Strahlenempfindlichkeit begonnen. Um Determinanten der Wahl der DSB-Reparaturwege zu bestimmen haben wir GFP-Reporter-Assays, die nach transienter Transfektion in den ausgewählten Zelllinien verwendet werden könnten. Reporterkonstrukte von HR- und NHEJ konnten bisher generiert werden. Die Transfektionseffizienz wurde mit einem GFP-Plasmid, mittels Durchflusszytometrie optimiert. – eine Effizienz von 65 - 89 % konnte erreicht werden. Die Funktionalität eines transienten GFP-Reporter-Assays zur Bewertung der Effizienz von HR wurde in den ausgewählten Zelllinien getestet. Unsere vorläufigen Ergebnisse zeigten, dass solche DSB-Reparaturreporter in unserem Versuchsaufbau effizient eingesetzt werden könnten.

3.2 UME2: In der ersten Phase wurden verschiedene Nicht-Kleinzellige Lungenlinien (NSCLC) mit unterschiedlichem Mutationsstatus des LKB1/STK11 Genes auf die Strahlenempfindlichkeit nach Einzel- und teilweise nach fraktionierter Bestrahlung in Kombination mit HDAC Inhibitoren untersucht. Bezüglich der Sensitivität gegenüber HDAC6 Inhibitoren (HDAC6i) zeigten Zelllinien mit mutiertem (H460, H833, A549, H647) und wild-typ (H1299, H1975, H661) LKB1 keinen signifikanten Unterschied. Nach kombinierter Behandlung mit HDAC6i und Bestrahlung (2 Gy und 4 Gy) war die Strahlensensitivität der LKB1 wild-typ Zellen nach signifikant stärker als die der mutierten Linien. Diese vorläufigen Daten zeigen eine präferentielle Strahlensensitivierung von NSCLC mit wild-typ LKB1 durch HDAC6 Inhibition.

4. Geplante Weiterarbeiten

Für beide Projekte steht die Einstellung der Doktoranden noch an. Wir konnten aber nach drei Ausschreibungen und vielen Vorstellungsgesprächen zwei sehr gute Kandidaten-innen identifizieren. Der Einstellungsprozess hat begonnen mit einem beabsichtigten Start zum 01.10.2023. Weiterhin, haben wir für die Stärkung des Projektes mit klinischer Expertise in der Strahlentherapie Frau Dr. Maja Guberina an das Projekt integriert. Dadurch sehen wir uns perfekt in der Lage die im Antrag ausgeführten Versuchen mit Hilfe der Studenten und des ganzen Projektpersonals umgehend anzugehen.

4.1 UME1: Da sich die eigentliche Arbeit am Projekt noch im Anfangsstadium befindet, planen wir, die in Punkt 3 genannten Aufgaben aktiv fortzusetzen. Dabei bleiben wir bei der zeitlichen Verteilung der in Tabelle eins und zwei angegebenen Aufgaben.

4.2 UME2: Die Charakterisierung der NSCLC Zelllinien mit und ohne LKB1 Mutation bezüglich der Strahlensensitivität nach Einzel- und fraktionierter Bestrahlung in Kombination mit weiteren Inhibitoren wird fortgeführt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine. Einige in Vorbereitung

Zuwendungsempfänger: Goethe-Universität Frankfurt am Main - FB16 Medizin und Klinikum - Zentrum für Radiologie - Klinik für Strahlentherapie und Onkologie		Förderkennzeichen: 02 NUK 082B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt OLCIR: Optimierung der Lungenkrebstherapie mit ionisierenden Strahlen; Teilprojekt B		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.02.2027	Berichtszeitraum: 01.03.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 336.821,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Franz Rödel	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das OLCIR Konsortium umfasst vier Forschungsgruppen aus drei Institutionen mit hoher Expertise in ihren Spezialgebieten der Strahlenforschung. OLCIR konzentriert sich auf die zelluläre Antwort auf durch ionisierende Strahlung (IR) induzierte DNA Doppelstrangbrüche (DSBs). Die grundlegende Hypothese ist, dass genetische Veränderungen, die die DNA-Reparatur und damit die Reaktion eines Individuums oder eines Tumors auf die Strahlentherapie beeinflussen, identifiziert werden müssen. Ein Schwerpunkt liegt hierbei auf der Rolle der Prozessierung von DSBs und der dadurch initiierten DNA-Schadensantwort (DDR) in der Strahlenempfindlichkeit von Tumorzellen. Speziell soll im Teilprojekt B die Zielstruktur-Relevanz von Survivin, das im Tumorgewebe stark überexprimiert ist und durch Interaktionen mit DNA-PKcs die DSB-Reparatur reguliert, untersucht und eine therapeutische Relevanz analysiert werden. Mit diesem intellektuellen Hintergrund sollen neuartige Konzepte für die Strahlenbehandlung einzelner Lungenkrebsarten und Konzepte für den Strahlenschutz entwickelt werden.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Gegenstand der experimentellen Untersuchungen stellt die Frage einer Nanopartikel-vermittelten radiosensibilisierenden Wirkung von Survivin shRNA/miRNA Plasmiden im Lungenkarzinom dar (**AP3.1**). Dazu wird das Ausmaß der Survivin-Expression in etablierten Lungenkrebszelllinien und im ex-vivo Tumormodell evaluiert und die Survivin shRNA/miRNA Konstrukte bzw. die Beladung der Partikel mit entsprechenden Antikörpern optimiert. Zum Nachweis einer (radio)sensibilisierenden Wirkung werden durchflusszytometrische (Apoptose, Zellzyklus), kolorimetrische und histologische Untersuchungen (γ -H2AX-Foci) bzw. klonogene Überlebens- und DNA-Reparaturassays eingesetzt. Darüber hinaus sollen auf Basis differentieller Genexpression Erkenntnisse der fundamentalen Prozesse der Strahlenantwort von Lungentumorzellen und abgeleiteten Zelllinien nach Survivin-Hemmung durch entsprechende NGS-Analysen ergänzt werden (**AP 3.2**). Schließlich existiert im Modell des Lungenkarzinoms noch keine Erfahrung in der Kombination einer RNA Interferenz-vermittelten Tumorthherapie gegen Survivin in Kombination mit IR. Es soll deshalb ein orthotopes Tiermodell unter Verwendung von LLC1 Zellen etabliert und die Tiere hochpräzise mittels CT-Bild-gestützter Bestrahlungsplanung therapiert werden. Die experimentelle Auswertung erfolgt über die Messung der Tumorgröße/Volumen, der Überlebensraten bzw. mittels Genexpressions- (NGS) und immunhistologischer Analysen ausgesuchter Marker im Tumormaterial (**AP3.3**).

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse im Berichtszeitraum

Für die experimentellen Arbeiten wurde nach einer ausgiebigen Bewerbungsphase eine aus der Türkei stammende wissenschaftliche Mitarbeiterin ausgewählt, die aufgrund ihres Hochschulabschlusses (Master of Science in Molecular Biology and Biotechnology) und ihres persönlichen Interesses eine sehr gut geeignete Kandidatin darstellt. Leider konnte bisher aufgrund von Verzögerungen in der Aufenthalts- und Arbeitserlaubnis durch das deutsche Konsulat in Istanbul der Arbeitsvertrag noch nicht geschlossen und entsprechend die Arbeiten noch nicht begonnen werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

Bei endgültiger Einstellung der wissenschaftlichen Mitarbeiterin werden unverzüglich die geplanten *in vitro* Untersuchungen zur Hemmung der Survivin-Expression in etablierten Linien des Lungenkarzinoms begonnen und deren zelluläre Strahlenreaktion charakterisiert.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Bisher wurden keine Berichte bzw. Veröffentlichungen publiziert.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universität Rostock		Förderkennzeichen: 02 NUK 082C	
Vorhabensbezeichnung: Optimierung der Lungenkrebstherapie mit ionisierenden Strahlen (OLCIR) Teilprojekt C			
Zuordnung zum FuE-Programm: Einzelplan 30 des BMBF, Kapitel 04, Titel 68541			
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.02.2027		Berichtszeitraum: 31.01.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 401.002,00 EUR		Projektleiter: Prof Olaf Wolkenhauer	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das OLCIR Konsortium umfasst vier Forschungsgruppen aus drei Institutionen auf dem Gebiet 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 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 durch die Analyse der im Projekt generierten experimentellen Daten bestimmt. Der Schwerpunkt liegt dabei auf die Zusammenarbeit mit den beiden klinischen Partnern.

Die Arbeitsgruppe SBI wird weiterhin eng mit Dr Markus Wolfien an der TU Dresden kooperieren. Dr Wolfien hatte die OLCIR Antragstellung mitbegleitet und wird die Mitarbeiterin Alexandra Baumann für die Promotion mitbetreuen.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Der Schwerpunkt der Arbeiten am Lehrstuhl für Systembiologie & Bioinformatik (SBI) 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 SBI die Partner bei der Analyse ihrer experimentellen Daten. Die dritte Aufgabe ist die Ausbildung der Mitarbeiterin Alexandra Baumann im Bereich der Bioinformatik, mit Spezialisierung in der Strahlenforschung. Die Promotion und dazu notwendige 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

Die Mitarbeiterin Alexandra Baumann beginnt ihre Tätigkeit am 1.8.2023. Es gibt deshalb noch keine Ergebnisse zu berichten.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im nachfolgenden Berichtszeitraum werden Gespräche mit den klinischen Partnern und dem Mitbetreuer an der TU Dresden im Vordergrund stehen. Aus den Gesprächen soll ein konkreter Arbeitsplan erstellt werden – mit Blick auf die Analyse von Daten aus dem Konsortium und mit Blick auf das Promotionsvorhaben.

Der Lehrstuhl für Systembiologie & Bioinformatik wird in den ersten sechs Monaten des Projektes eine Zusammenarbeit mit den Partnern zu planen. Dazu werden mit dem Start der Mitarbeiterin Alexandra Baumann Gespräche mit den Kollegen Iliakis, Stuschke (Klinikum Essen) und Rödel (Klinikum Frankfurt) gesucht.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Das Projekt beginnt am SBI erst im August 2023, nach dem Berichtszeitraum. Es können so derzeit noch keine Angaben dazu gemacht werden.

Die Anzahl von Publikation ist kein guter Indikator für den Erfolg eines Projektes. Für eine Promotion im Bereich der Bioinformatik werden typischerweise zwei Publikationen in internationalen per review Journalen angestrebt.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Elbe Kliniken Stade-Buxtehude		Förderkennzeichen: 02 NUK 083A	
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt UV-DHDS: Effekte von UV-Exposition auf die Differenzierung von humanen dermalen Stammzellen in der Melanom-Genese, Teilprojekt A			
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung, Grundlagenforschung Energie 2020+ Strahlenforschung			
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.02.2026		Berichtszeitraum: 01.03.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 539.914,00 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

Es wurden zwei Treffen für die Projektkoordination in Präsenz durchgeführt. Das erste im Rahmen der KernThemen in Dresden, das zweite in Buxtehude (19.-20.6.2023). Hier wurden die Genlisten für die Untersuchungen diskutiert und abgeglichen. Die Probenvorbereitung sowie das Versenden wurden geplant. Detaillierte Planungen zur Generierung einer ausreichenden Anzahl von Zellen für die geplanten Experimente wurden erarbeitet. Erste Proben wurden überführt. Voruntersuchungen zur Einzelzellisolation basierend auf den etablierten Fluoreszenzmarkierungen wurden durchgeführt und die Möglichkeiten der Einzelzellsequenzierung erarbeitet.

Als Voraussetzung für die Durchführung des Projektes wurde zunächst, im Rahmen der bewilligten Investitionen, der Cellsorter auto MACS neo der Fa. Miltenyi beschafft und in Betrieb genommen. Da es sich hierbei um eine Weiterentwicklung des im Vorfeld ausgetesteten Gerätes handelt, wurden Testläufe zur Protokolloptimierung durchgeführt. Die Reinheit der isolierten dermalen Stammzellen (DSZ) lag nach dem Sortieren bei 95-98%.

Für erste Bestrahlungsversuche wurden drei Spenderhäute aufgearbeitet. Es wurden jeweils DSZ, Melanozyten und Fibroblasten isoliert und in Kultur genommen. Die DSZ wurden in Stammzellmedium angereichert und über den Zellsorter aufgereinigt. Die Kulturen wurden einmalig oder dreimal pro Woche mit folgenden Dosen bestrahlt: UVB 3x 300 J/m², UVB 900 J/m², UVA 74 mJ/m², UVA 3x 24 mJ/m². Die Proben stehen beiden AGs zur Verfügung. Als erste Endpunkte werden Effekte auf den Zellzyklus und Apoptose untersucht. Daten liegen noch nicht vor.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Arbeiten sollen wie im Antrag beschrieben im kommenden Berichtszeitraum aufgenommen werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

keine

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Technische Universität Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 083B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt UV-DHDS: Effekte von UV-Exposition auf die Differenzierung von humanen dermalen Stammzellen in der Melanom-Genese, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung, Grundlagenforschung Energie 2020+ Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.02.2026	Berichtszeitraum: 01.03.2023 bis 30.06.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 408.112,00 EUR	Projektleiter: Dr. Alexander Rapp	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Als Ursprungszellen des malignen Melanoms (MM) werden neben melanozytären Vorläuferzellen und epidermalen Melanozyten auch dermale Stammzellen (DSZ) diskutiert. Die in der Dermis lokalisierten DSZ können durch die tief in die Haut eindringende solare UVA-Strahlung (UVA) geschädigt werden. Während der Differenzierung zu Melanozyten und der damit verbundenen Migration der Zellen in die Basalzellschicht der Epidermis, sind die Zellen neben UVA auch in zunehmendem Maße UVB-Strahlung (UVB) ausgesetzt und können somit durch beide Strahlenqualitäten geschädigt werden. Unklar ist, ob in UV-vorgeschädigten DSZ initial oder im Verlauf ihrer Differenzierung genetische und epigenetische Änderungen hervorgerufen werden, die eine spätere MM-Genese fördern könnten. In diesem Projekt sollen diese Effekte und deren Auswirkung auf die Differenzierungsfähigkeit UV-bestrahlter DSZ zu Melanozyten überprüft werden. Die Untersuchungen könnten ein neues Modell für die UV-induzierte Entstehung des MM liefern.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

AP1 Empfindlichkeit von DSZ gegenüber chronischer UV-Bestrahlung: Anhand biologischer Endpunkte wie Viabilität, Zellzyklus und Apoptose wird untersucht, wie DSZ, Melanozyten und Fibroblasten (wenn möglich aus dem gleichen Spender) auf chronische Exposition mit UVA oder UVB und der Kombination von UVA+UVB reagieren.

AP2 Einfluss von „UV-Belastung“ auf den Differenzierungsprozess von DSZ zu Melanozyten: DSZ werden vor der Initiierung der Differenzierung akut oder chronisch mit UV (UVA, UVB, UVA+UVB) bestrahlt und anschließend in Differenzierungsmedium kultiviert. Untersuchte Endpunkte: i.) Transkriptom („spatial transcriptomics“); ii.) UV-induzierte DNA-Schäden im Laufe der Differenzierung; iii.) Genexpressionsprofile; iv.) miRNA-Analyse; v.) DNA-Methylierung; vi.) Epigenetische Histonmodifikationen.

Die APs werden in enger Kooperation der AG Volkmer (Buxtehude) und der AG Rapp (Darmstadt) durchgeführt. Die Isolierung dermalen Stammzellen erfolgt in der AG Volkmer, die Zellen werden der AG Rapp zur Verfügung gestellt. Wegen der langwierigen Isolations- und Anreicherungsprozesse von DSZ, der komplexen Untersuchungsmethoden und der Durchführung der Experimente in Triplikaten wird sich ein Großteil der Untersuchungen (vor allem AP2) über fast den gesamten Förderzeitraum erstrecken.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Es wurden zwei Treffen für die Projektkoordination in Präsenz durchgeführt. Das erste im Rahmen der KernThemen in Dresden, das zweite in Buxtehude (19.-20.6.2023). Hier wurden die Genlisten für die Untersuchungen diskutiert und abgeglichen. Die Probenvorbereitung sowie das Versenden wurden geplant. Detaillierte Planungen zur Generierung einer ausreichenden Anzahl von Zellen für die geplanten Experimente wurden erarbeitet. Erste Proben wurden überführt. Voruntersuchungen zur Einzelzellisolation basierend auf den etablierten Fluoreszenzmarkierungen wurden durchgeführt und die Möglichkeiten der Einzelzellsequenzierung erarbeitet.

Als Voraussetzung für die Durchführung des Projektes wurde zunächst, im Rahmen der bewilligten Investitionen, der Cellsorter auto MACS neo der Fa. Miltenyi beschafft und in Betrieb genommen. Da es sich hierbei um eine Weiterentwicklung des im Vorfeld ausgetesteten Gerätes handelt, wurden Testläufe zur Protokolloptimierung durchgeführt. Die Reinheit der isolierten dermalen Stammzellen (DSZ) lag nach dem Sortieren bei 95-98%.

Für erste Bestrahlungsversuche wurden drei Spenderhäute aufgearbeitet. Es wurden jeweils DSZ, Melanozyten und Fibroblasten isoliert und in Kultur genommen. Die DSZ wurden in Stammzellmedium angereichert und über den Zellsorter aufgereinigt. Die Kulturen wurden einmalig oder dreimal pro Woche mit folgenden Dosen bestrahlt: UVB 3x 300 J/m², UVB 900 J/m², UVA 74 mJ/m², UVA 3x 24 mJ/m². Die Proben stehen beiden AGs zur Verfügung. Als erste Endpunkte werden Effekte auf den Zellzyklus und Apoptose untersucht. Daten liegen noch nicht vor.

4. Geplante Weiterarbeiten



Die Arbeiten sollen wie im Antrag beschrieben im kommenden Berichtszeitraum aufgenommen werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

keine

3. Verzeichnis der Forschungsstellen


Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Fahrenbergplatz, 79098 Freiburg

- 02 NUK 064C** Verbundprojekt Radio-EC-2: Kompensation strahleninduzierter Inflammation an der Mikrovaskulatur durch inflammationshemmende Substanzen, Teilprojekt C  171
- 02 NUK 070A** Verbundprojekt OSKAR: Ortsaufgelöste Strahlungskamera mit Radionuklididentifikation, Teilprojekt A  188


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

- 02 NUK 070C** Verbundprojekt OSKAR: Ortsaufgelöste Strahlungskamera mit Radionuklididentifikation, Teilprojekt C  192


Becker Technologies GmbH, Rahmannstr. 11, 65760 Eschborn

- 02 NUK 067B** Verbundprojekt KONHCP: Konsolidierung des HTR Code Package (HCP), Teilprojekt B  24


Bundesamt für Strahlenschutz, Willy-Brandt-Str. 5, 38226 Salzgitter

- 02 NUK 065AX** Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt AX  174





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  221





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  101

Forschungszentrum Jülich GmbH, Wilhelm-Johnen-Straße, 52428 Jülich

- 02 NUK 056B** Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt B  45
- 02 NUK 058C** Verbundprojekt NANOSTRANG: Einflüsse strahleninduzierter, multipler und einzelner spezifisch-targetierter DNA-Strangschäden auf die übergeordnete meso- und nanoskalige Chromatinarchitektur und die Topologie von Reparaturfoci, Teilprojekt C  156
- 02 NUK 059D** Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt D  60
- 02 NUK 060C** Verbundprojekt AcE: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen, Teilprojekt C  71


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

02 NUK 050E	Verbundprojekt GREWISalpha: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender α -Strahlung, Teilprojekt E	 124
02 NUK 059E	Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt E	 62
02 NUK 068B	Verbundprojekt ROBIN: Entwicklung und Einsatz robuster elektrischer Mess- und Bildgebungsverfahren zur hochaufgelösten Erfassung von thermohydraulischen Parametern in Großversuchsanlagen der nuklearen Sicherheitsforschung, Teilprojekt B	 30
02 NUK 073	NukSiFutur-Nachwuchsgruppe TOGETHER: (Osteo-) Immunologische geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten in der Strahlenempfindlichkeit und deren Konsequenzen für Perspektiven im Strahlenschutz	 194



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

02 NUK 066B	Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklididentifizierung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt B	 80
--------------------	---	--





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

02 NUK 070B	Verbundprojekt OSKAR: Ortsaufgelöste Strahlungskamera mit Radionuklididentifikation, Teilprojekt B	 190
--------------------	--	---








Gesellschaft für Anlagen- und Reaktorsicherheit (GRS) gGmbH, Schwertner-gasse 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	 36




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

02 NUK 050A	Verbundprojekt GREWISalpha: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender α -Strahlung, Teilprojekt A	 115
02 NUK 054A	Verbundprojekt VERCHROMT II: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung II, Teilprojekt A	 127
02 NUK 076C	Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt C	 203
02 NUK 081A	Verbundprojekt ESTRANGE: Gehirn-Assembloide als Modell zur Untersuchung von strahleninduzierten neuropsychologischen Erkrankungen, Teilprojekt A	 211




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

02 NUK 056C	Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt C	 47
02 NUK 057A	Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorporationsmitteln, Teilprojekt A	 141
02 NUK 059B	Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt B	 55
02 NUK 060A	Verbundprojekt AcE: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen, Teilprojekt A	 67
02 NUK 066A	Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklidentfernung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt A	 78
02 NUK 072	NukSiFutur-Nachwuchsgruppe TecRad: Wechselwirkung von Technetium mit Mikroorganismen, Metaboliten und an Mineral-Wasser Grenzflächen - Radioökologische Betrachtungen	 86
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	 94


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

02 NUK 047A	Verbundprojekt ZiSStrans: Zielstrukturen der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt A	 108
02 NUK 061A	Verbundprojekt METABOLiST: Einfluss veränderter Stoffwechselwege auf die therapeutische Strahlenantwort von Tumoren, Teilprojekt A	 158
02 NUK 064B	Verbundprojekt Radio-EC-2: Kompensation strahleninduzierter Inflammation an der Mikrovaskulatur durch inflammationshemmende Substanzen, Teilprojekt B	 168


Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main, Theodor-W.-Adorno-Platz 1, 60323 Frankfurt am Main

02 NUK 050D	Verbundprojekt GREWISalpha: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender α -Strahlung, Teilprojekt D	 122
02 NUK 060E	Verbundprojekt AcE: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen, Teilprojekt E	 76
02 NUK 082B	Verbundprojekt OLCIR: Optimierung der Lungenkrebstherapie mit ionisierenden Strahlen, Teilprojekt B	 217



Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Saarstr. 21, 55122 Mainz

02 NUK 075B	Verbundprojekt SOLARIS: Spurendetektion und orts aufgelöste Analyse von Radionukliden mittels Laser-Ionisations Massenspektrometrie, Teilprojekt B	 90
--------------------	--	--




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  205



Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Kaiserstr. 12, 76131 Karlsruhe

- 02 NUK 059F** Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt F  65
- 02 NUK 062A** Verbundprojekt CPC-HD: Physikalische Vorgänge des Wärmeübergangs nach der Siedekrise (Post-CHF) unter hohen Druckparametern, Teilprojekt A  12


Klinikum der Universität München, Marchioninistr. 15, 81377 München

- 02 NUK 047C** Verbundprojekt ZISStrans: Zielstrukturen der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt C  110
- 02 NUK 061C** Verbundprojekt METABOLiST: Einfluss veränderter Stoffwechselwege auf die therapeutische Strahlenantwort von Tumoren, Teilprojekt C  162
- 02 NUK 065C** Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt C  178





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  164
- 02 NUK 065B** Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt B  176

Leibniz-Institut für Alternsforschung – Fritz-Lipmann-Institut e. V. (FLI), Beutenbergstr. 11, 07745 Jena


- 02 NUK 055A** Verbundprojekt Radiometabolom: Outside in: Wie wird die Strahlenresistenz in der S-Phase durch den Metabolismus moduliert?, Teilprojekt A  135

Leibniz Universität Hannover, Welfengarten 1, 30167 Hannover


- 02 NUK 057C** Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorporationsmitteln, Teilprojekt C  145
- 02 NUK 066C** Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklidentfernung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt C  82
- 02 NUK 075A** Verbundprojekt SOLARIS: Spurendetektion und orts aufgelöste Analyse von Radionukliden mittels Laser-Ionisations Massenspektrometrie, Teilprojekt A  88
- 02 NUK 080C** Verbundprojekt 99MoBest: Produktion und Prozessierung 99Mo basierter Radiodiagnostika ohne spaltbares Material durch Beschleunigung  103


ger-getriebene Neutronenquellen, Teilprojekt C

Philipps-Universität Marburg, Biegenstr. 10, 35037 Marburg


02 NUK 076B Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt B  200

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


02 NUK 060B Verbundprojekt AcE: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen, Teilprojekt B  69

02 NUK 060D Verbundprojekt AcE: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen, Teilprojekt D  74


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  40


SARAD GmbH, Wiesbadener Str. 10, 01159 Dresden

02 NUK 065E Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt E  182


Sondervermögen Großforschung beim Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Hermann-von-Helmholtz-Platz 1, 76344 Eggenstein-Leopoldshafen

02 NUK 056A Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt A  43


02 NUK 057E Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorporationsmitteln, Teilprojekt E  149

02 NUK 059A Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt A  53


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  213

Technische Hochschule Mittelhessen, Wiesenstr. 14, 35390 Gießen

02 NUK 076A Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt A  197

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

02 NUK 056D Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt D  49

Technische Universität Darmstadt, Karolinenplatz 5, 64289 Darmstadt

02 NUK 050B	Verbundprojekt GREWISalpha: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender α -Strahlung, Teilprojekt B	📖 117
02 NUK 050C	Verbundprojekt GREWISalpha: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender α -Strahlung, Teilprojekt C	📖 120
02 NUK 054C	Verbundprojekt VERCHROMT II: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung II, Teilprojekt C	📖 133
02 NUK 069	Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen nach niedrigen Strahledosen: Mechanismen und zelluläre Auswirkungen	📖 186
02 NUK 083B	Verbundprojekt UV-DHDS: Effekte von UV-Exposition auf die Differenzierung von humanen dermalen Stammzellen in der Melanom-Genese, Teilprojekt B	📖 223

Technische Universität Dresden, Helmholtzstr. 10, 01069 Dresden

02 NUK 055C	Verbundprojekt Radiometabolom: Outside in: Wie wird die Strahlenresistenz in der S-Phase durch den Metabolismus moduliert?, Teilprojekt C	📖 139
02 NUK 057B	Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorationsmitteln, Teilprojekt B	📖 143
02 NUK 063	Entwicklung einer quantitativen Methode zur Kernmaterialverifikation	📖 20
02 NUK 068A	Verbundprojekt ROBIN: Entwicklung und Einsatz robuster elektrischer Mess- und Bildgebungsverfahren zur hochaufgelösten Erfassung von thermohydraulischen Parametern in Großversuchsanlagen der nuklearen Sicherheitsforschung, Teilprojekt A	📖 26
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	📖 92
02 NUK 079	NAUTILUS: Entwicklung experimenteller Methoden für die Untersuchung innovativer Ansätze zur Behandlung hochradioaktiver Abfälle und zur Reaktorsicherheit	📖 209


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 Code Package (HCP), Teilprojekt A	📖 22


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


02 NUK 071	NukSiFutur-Nachwuchsgruppe iCFD4NS: Innovative Algorithmen für strömungsmechanische Fragestellungen im Bereich der nuklearen Sicherheit	📖 32
-------------------	---	------

Universität Bremen, Bibliothekstr. 1, 28359 Bremen


02 NUK 056E Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt E  51

Universität Heidelberg, Grabengasse 1, 69117 Heidelberg


02 NUK 058A Verbundprojekt NANOSTRANG: Einflüsse strahleninduzierter, multipler und einzelner spezifisch-targetierter DNA-Strangschäden auf die übergeordnete meso- und nanoskalige Chromatinarchitektur und die Topologie von Reparaturfoci, Teilprojekt A  151

02 NUK 059C Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt C  58

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

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


Universität Leipzig, Ritterstr. 26, 04109 Leipzig

02 NUK 077C Verbundprojekt FENABIUM-II: Untersuchungen zu den Wechselwirkungen von f-Elementen mit biologisch relevanten Strukturmotiven: Ableitung grundlegender Struktur-Wirkprinzipien für eine Mobilisierung in der Umwelt, Teilprojekt C  97


Universität Rostock, Universitätsplatz 1, 18055 Rostock


02 NUK 082C Verbundprojekt OLCIR: Optimierung der Lungenkrebstherapie mit ionisierenden Strahlen, Teilprojekt C  219


Universität des Saarlandes, Campus, 66123 Saarbrücken

02 NUK 058B Verbundprojekt NANOSTRANG: Einflüsse strahleninduzierter, multipler und einzelner spezifisch-targetierter DNA-Strangschäden auf die übergeordnete meso- und nanoskalige Chromatinarchitektur und die Topologie von Reparaturfoci, Teilprojekt B  154

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  34


02 NUK 078A Verbundprojekt InnoPhase: Innovative Methoden der KI zur Beschreibung hochkomplexer Vorgänge in der späten Unfallphase, Teilprojekt A  38

Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45147 Essen


02 NUK 047D Verbundprojekt ZiSStrans: Zielstrukturen der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt D  113


02 NUK 054B Verbundprojekt VERCHROMT II: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung II, Teilprojekt B  130


02 NUK 061B Verbundprojekt METABOLiST: Einfluss veränderter Stoffwechselwege auf die therapeutische Strahlenantwort von Tumoren, Teilprojekt B  160

02 NUK 082A Verbundprojekt OLCIR: Optimierung der Lungenkrebstherapie mit ionisierenden Strahlen, Teilprojekt A  215


Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistr. 52, 20251 Hamburg


02 NUK 032 DNA-Doppelstrangbruchreparatur in Tumoren: Mechanismen und Targets  106

02 NUK 055B Verbundprojekt Radiometabolom: Outside in: Wie wird die Strahlenresistenz in der S-Phase durch den Metabolismus moduliert?, Teilprojekt B  137

02 NUK 076E Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt E  207

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

02 NUK 057D Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorporationsmitteln, Teilprojekt D  147

02 NUK 065D Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt D  180

02 NUK 066D Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklidentfernung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt D  84